

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON  
- MEDECINE -  
U. E. R. LYON-NORD

---

Année 1977 - N° 86

**ANALYSE DES VARIATIONS DU CORTISOL  
ET DE L'HORMONE SOMATOTROPE PLASMATIQUES  
AU COURS DE L'EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE**

**PLACE DU TEST A L'INSULINE  
DANS L'EXPLORATION FONCTIONNELLE  
HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE**

**(A propos de 137 tests)**

**THESE**

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> Mars 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Brigitte LANG née TONNELLE

le 22 Juin 1948

à MARSEILLE (Bouches-du-Rhône)











UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON  
- MEDECINE -  
U. E. R. LYON-NORD

---

Année 1977 - N° 86

**ANALYSE DES VARIATIONS DU CORTISOL  
ET DE L'HORMONE SOMATOTROPE PLASMATIQUES  
AU COURS DE L'EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE**

**PLACE DU TEST A L'INSULINE  
DANS L'EXPLORATION FONCTIONNELLE  
HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE**

**(A propos de 137 tests)**

**THESE**

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> Mars 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**Brigitte LANG née TONNELLE**

le 22 Juin 1948

à MARSEILLE (Bouches-du-Rhône)

UNIVERSITE DE LYON - LYON 1

DEPT. DE L'ASIE

M. A. R. L. CHEN

ANALYSE DES VARIATIONS DU TONAL

ANALYSE DES VARIATIONS DU TONAL  
ET DE L'ORGANISME SYNTACTIQUE  
AU COURS DE L'ÉCRITURE HYPOTHÈSE PROPOSÉE

PLATEAU DU TEXTE À L'ÉCRITURE  
DANS L'ÉCRITURE FONCTIONNELLE  
HYPOTHÈSE PROPOSÉE

(A propos de la 1<sup>re</sup> partie)



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> Mars 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Littérature

par

SHIGUO FANG des TONNELLES

le 12 Juin 1978

à MARSEILLE (Bouches-du-Rhône)



8, Avenue Rockefeller  
69383 LYON CEDEX 2

TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président .....

Troisième Vice-Président .....

-----

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

-----

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE Grange-Blanche : Directeur : Docteur SALLE (M.C.A.)

Alexis Carrel : Directeur : Professeur MORNEX

Sud-Ouest : Directeur : Professeur NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A.)

Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur BIZOLLON C.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur .....

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE et SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET

Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur : Professeur J. DELMAU

CHIMIE et BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Professeur WORDE J.F

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M. GALLET J.

Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET Guy

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Professeur .....

-----





A MES MAÎTRES dans les hôpitaux

Interne

A MON MARI

A MON FILS

Interne

A MA FAMILLE

A MES AMIS

AU PERSONNEL HOSPITALIER et AUX MALADES  
que j'ai rencontré dans les hôpitaux.





A MES MAITRES dans les hôpitaux

Externat

Monsieur le Professeur M. GIRARD

Monsieur le Professeur J. SOUSTELLE

Monsieur le Professeur J. TRAEGER

Monsieur le Professeur Agrégé G. VIGNON (St Etienne)

Monsieur le Professeur F. LARBRE

Internat

Monsieur le Docteur J. BERARD (St Etienne)

Monsieur le Professeur L. COLOBERT

Monsieur le Professeur Agrégé G. RIFFAT (St Etienne)

Monsieur le Docteur J. DUVERNE (St Etienne)

Monsieur le Docteur F. POTTON (St Etienne)

Monsieur le Professeur Agrégé H. VERNEYRE (St Etienne)

Monsieur le Professeur M. PLAUCHU

Monsieur le Professeur P. GUINET

Monsieur le Professeur G. NOEL

Monsieur le Professeur J. BERTRAND





A MES JUGES

Monsieur le Professeur P. GUINET  
Président de thèse

Monsieur le Professeur R. MORNEX

Monsieur le Professeur G. NOEL

Monsieur le Professeur Agrégé J. TOURNIAIRE



## SOMMAIRE

INTRODUCTION

HISTORIQUE

LE SYSTEME HYPERGLYCEMIANT

PROTOCOLE DU TEST A L'INSULINE

TECHNIQUES DE DOSAGE

LES RESULTATS CHEZ LES SUJETS NORMAUX

LES RESULTATS EN PATHOLOGIE

PLACE DU TEST A L'INSULINE DANS L'EXPLORATION  
DES FONCTIONS SOMATOTROPE ET CORTICOTROPE  
DIENCEPHALIQUES

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE





## INTRODUCTION

L'hypoglycémie consécutive à l'injection intraveineuse d'insuline entraîne la mise en jeu d'une série de mécanismes constituant le système hyperglycémiant.

Le but du système hyperglycémiant est de prévenir la chute glycémique et de ramener la glycémie à la normale.

L'observation que l'injection intraveineuse d'insuline est suivie d'une ascension rapide de l'hormone de croissance et du cortisol met en évidence l'importance de ces hormones comme antagonistes de l'insuline.

La sécrétion de GH et du cortisol dépend du fonctionnement de l'hypothalamus et de l'hypophyse. L'étude de la sécrétion de ces hormones après injection intraveineuse d'insuline constitue donc un test rapide d'exploration de la fonction somatotrope d'une part, et de la fonction corticotrope d'autre part.

A côté des glucocorticoïdes, et de l'hormone de croissance, d'autres hormones d'origine hypophysaire (prolactine) ou non hypophysaire (glucagon, catécholamines, rénine, aldostérone, parathormone même) sont également mises en jeu lors de l'hypoglycémie.

L'étude de la réponse en catécholamines et rénine lors de l'injection d'insuline constitue le test d'adrénalinurie provoquée.

Notre travail s'est limité à l'étude de la réponse de l'axe hypothalamo-pituitaire à l'injection d'insuline : réponse en GH d'une part, ACTH et cortisol d'autre part. Le test à l'insuline, ou hypoglycémie provoquée, explore donc à la fois les secteurs somatotrope et corticotrope.





## HISTORIQUE

L'étude de l'évolution de la glycémie, en réponse à l'injection intraveineuse d'insuline, a été d'abord réalisée chez le diabétique en vue de définir les besoins en insuline par Csepai et Ernst en 1927 (32).

En 1941, Fraser propose l'étude de la sensibilité à l'insuline comme test d'exploration de la fonction hypophysaire. Une plus grande résistance à l'insuline est décrite dans l'acromégalie, la maladie de Cushing, alors que l'insuffisance antéhypophysaire s'accompagne d'une grande sensibilité à l'insuline, les variations de la glycémie étant, indirectement, témoins de la réponse hormonale (56).

Puis, la réponse hormonale à l'injection d'insuline est directement étudiée.

Pour l'axe corticotrope, sont dosés successivement, les 17 ceto et 17 hydroxystéroïdes urinaires, la variation de l'éosinophilie sanguine sous insuline (Blum : 17), la cortisolémie plasmatique, et enfin la réponse hypophysaire, directement par le dosage de l'ACTH (Berson-Yalow : 9).

De même, la réponse de l'axe somatotrope a été étudiée d'abord par le dosage des acides gras libres, puis par le dosage de l'hormone de croissance (Read et Bryan : 145).



## LE SYSTEME HYPERGLYCEMIANT

### Introduction

#### I. - Rappel Physiologique

1. Le système nerveux autonome
2. La réponse hormonale à l'hypoglycémie

##### [A] Les hormones à action anti insuline

- Le glucagon
- Les catécholamines
- L'hormone de croissance
- Les glucocorticoïdes
- Les hormones thyroïdiennes
- Oestrogènes et progestérone

##### [B] Les autres hormones mises en jeu lors de l'injection d'insuline

- La rénine
- La parathormone
- L'aldostérone
- La prolactine

#### II. - Mode d'Action Diencephalique de l'Hypoglycémie Insulinique

1. L'insuline provoque le "release" de GH et de l'ACTH par l'intermédiaire de l'hypoglycémie intracellulaire
2. Localisation des centres diencephaliques sensibles à l'hypoglycémie
3. Rôle des monoamines cérébrales
  - a) Rôle des catécholamines
    - sur la sécrétion de GH sous hypoglycémie
    - sur la sécrétion d'ACTH sous hypoglycémie
  - b) Rôle de la sérotonine sur la réponse GH et ACTH à l'hypoglycémie
  - c) Rôle de la dopamine, de l'acetyl choline

#### III. - Localisation Fonctionnelle des Centres Diencephaliques

### Conclusion





## LE SYSTEME HYPERGLYCEMIANT

### INTRODUCTION

Le système hyperglycémiant, défini en 1958 par de Bodo et Altszuler (34) comprend une série de mécanismes qui opèrent normalement pour contre balancer l'action de l'insuline, limitant la chute glycémique et ramenant celle-ci à son niveau initial.

Deux séries de facteurs entrent en jeu :

- Les hormones hyperglycémiantes à action "anti insuline"
- Le système nerveux autonome

Ces deux systèmes ayant entre eux d'étroites corrélations.



## I. - Rappel Physiologique

### 1. Le système nerveux autonome

Le cerveau dépendant essentiellement du glucose pour sa consommation d'énergie, un système nerveux autonome est nécessaire pour analyser les variations de la glycémie et transmettre rapidement à la périphérie les signaux permettant la mobilisation des substrates et la libération hormonale ( Ensinck, Williams : 42).

Il existe, au moins chez les espèces inférieures, dans le système limbique et l'hypothalamus, des centres constituant un "cerveau viscéral" qui régissent les réponses du système nerveux autonome. La liaison entre les centres et la périphérie est assurée par les fibres sympathiques qui se ramifient dans le tissu adipeux, le muscle, le foie, les ilots pancréatiques et la médullosurrénale, les fibres parasympathiques innervant le pancréas, et par le système porte transportant les neurosecrétats hypothalamiques qui modulent la sécrétion des hormones pituitaires.

Donc, si le système nerveux autonome a un rôle direct dans la mise en route du système hyperglycémiant par activation sympathique et parasympathique, c'est aussi par l'activation du cerveau viscéral que se fait la sécrétion des polypeptides hypophysaires en réponse à l'hypoglycémie.

### 2. La réponse hormonale à l'hypoglycémie

Les hormones mises en jeu lors de l'hypoglycémie s'opposent essentiellement à l'action anabolisante de l'insuline ( de Bodo et coll : 34).

Les hormones à action anti insuline sont dans les conditions physiologiques : glucagon, catécholamines, GH et glucocorticoïdes.

Nous verrons successivement, à propos de chacune d'elle, leur rôle sur le métabolisme des hydrates de carbone, leur mode d'action dans le système hyperglycémiant et leur mise en jeu ( Williams : 177).

Les autres hormones, également mises en jeu lors de l'hypoglycémie, ont un rôle plus secondaire sur la restauration de la glycémie.





## A Les hormones à action anti insuline

### a) Le glucagon

Il joue un rôle fondamental dans l'homéostasie du glucose. On a décrit deux types de glucagon, sécrétés par le pancréas ou par l'intestin, qui diffèrent par quelques propriétés immunologiques et biochimiques.

Le rôle le plus important du pancréatico-glucagon est d'entraîner une élévation rapide de la glycémie par glycogénolyse et néoglucogénèse, par des mécanismes dépendant de l'AMP cyclique. L'effet sur la glycogénolyse est bref, tandis que l'action du glucagon sur la néoglucogénèse se prolonge plusieurs heures.

L'action du glucagon sur le métabolisme des hydrates de carbone dépend également de mécanismes d'interrelations hormonales.

- Les catécholamines augmentent l'action du glucagon sur la glycogénolyse et la néoglucogénèse : elles provoquent des modifications de l'adenyl cyclase en agissant sur leurs récepteurs membranaires.
- On a établi l'action permissive des glucocorticoides sur la glycogénolyse induite par le glucagon. Les glucocorticoides agiraient sur l'AMP cyclique en partie par modifications d'ions tels que le calcium.
- Il existe surtout un balancement entre insuline et glucagon réglant le métabolisme du glucose au niveau du foie.

L'hypoglycémie est un puissant stimulus de la sécrétion de glucagon, alors que l'hyperglycémie inhibe la sécrétion de glucagon. Les cellules  $\alpha$  sont sensibles à la glycémie par un mécanisme dépendant de l'insuline mais, les catécholamines jouent aussi un rôle sur la sécrétion de glucagon. Lorsqu'elles sont élevées, le glucagon est également élevé mais, on n'a pas démontré l'effet glucagonotrope des catécholamines sur cellules isolées. De plus, lors de stimulations sympathiques (hypoglycémie), on n'a pas d'inhibition de l'hyperglucagonémie par les  $\alpha$  ou  $\beta$  bloquants.



De toute façon, on ne connaît pas avec exactitude le stimulus essentiel des cellules alphas. Cependant, on peut concevoir que, lors d'une hypoglycémie rapide, la sécrétion de glucagon soit la conséquence de la glucopénie intracellulaire, tandis que lors du jeûne, où la baisse de la glycémie est moins rapide, d'autres facteurs, telle l'élévation des aminoacides, s'intriquent pour élever la sécrétion de glucagon.

Donc :

Le glucagon a une action essentiellement hépatique sur la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Les catécholamines augmentent son action, les glucocorticoïdes ont un rôle permissif. Sa mise en jeu lors de l'hypoglycémie est directe par glucopénie au niveau des cellules  $\alpha$  induite par l'insuline.

#### b) Les catécholamines

Les catécholamines jouent un rôle important sur les modifications métaboliques induites par l'insuline. Elles augmentent la glycogénolyse en stimulant les phosphorylases hépatiques par un mécanisme dépendant de l'AMP cyclique. Cependant, sur foie isolé, l'adrénaline ne reproduit pas la même activation de la glycogénolyse que durant un stress in vivo. Son action sur la sécrétion de glucagon, démontrée pour certaines espèces, n'a pas été retrouvée chez l'homme. De toute façon, la restauration rapide de la glycémie, après injection d'insuline, observée chez le rat surrénalectomisé traité par les corticoïdes, suggère que le rôle de l'adrénaline n'est pas déterminant pour la restauration de la glycémie.

D'autre part, adrénaline et noradrénaline ont une action indirecte sur l'homeostasie du glucose par leur action sur l'insulino-sécrétion. Adrénaline et noradrénaline ont une action inhibitrice sur la sécrétion de l'insuline. Durant le jeûne, la sécrétion de noradrénaline est augmentée tandis que durant l'hypoglycémie aiguë c'est l'adrénaline surtout qui s'élève, ces hormones ayant une action locale modulant la sécrétion d'insuline.

La mise en jeu de la sécrétion des catécholamines correspond à la mise en jeu du système nerveux sympathique lors de l'hypoglycémie.



Au total :

Durant l'hypoglycémie, le rôle du système nerveux sympathique est de diminuer la sécrétion d'insuline et d'accélérer la libération hépatique du glucose.

c) L'hormone de croissance

Si GH a un rôle d'anabolisme sur le métabolisme des protéines, elle a au contraire un rôle de catabolisme, ou d'anti-anabolisme sur les graisses et les hydrates de carbone.

L'effet de GH sur le métabolisme des glucides a été démontré par de nombreuses observations telles que la fréquence de diabète dans l'acromégalie ou l'élévation de la glycémie produite par GH chez le diabétique hypophysectomisé (cependant que chez le sujet normal, des perfusions de GH ne modifient pas le niveau glycémique, ce qui s'explique par l'hyperinsulinisme qui contrebalance l'effet diabétogène de GH).

Par contre, GH administrée à des doses supraphysiologiques inhibe l'assimilation du glucose en dépit d'un hyperinsulinisme. Ainsi, chez l'acromégale, en dépit d'un hyperinsulinisme, existe un défaut d'utilisation du glucose. Ceci a été attribué à la dissociation de l'action de l'insuline et de GH sur le muscle et le tissu adipeux. Le défaut de réponse du muscle à l'insuline serait dû à une inhibition des phosphorylases par les acides gras libres et les corps cétoniques libérés lors de l'action de GH sur le tissu adipeux. Cependant, in vitro, GH n'a pas cette action anti insuline. En effet, on a démontré que dans le foie l'hormone est transformée, ou induit la synthèse d'un produit actif ou facteur de sulfatation : la somatomédine, constituant de la "non suppressive insuline like activity" qui a des propriétés anabolisantes identiques à celles de l'insuline.

Bornstein, en 1973, a montré que GH peut être clivée en plusieurs constituants d'actions différentes. Enfin, elle aurait une action directe sur l'insulino-sécrétion en potentialisant les stimuli physiologiques qui modulent la sécrétion d'insuline.

GH a donc à la fois une action insuline-like et anti insuline mais son mécanisme d'action est encore mal connu.





La mise en jeu de GH est modulée par les polypeptides hypothalamiques "GH releasing factor" et "GH inhibiting factor" et la glycémie est un très important facteur de cette mise en jeu. Nous en verrons ci-après les mécanismes exacts.

#### d) Les glucocorticoïdes

D'une façon générale, ils s'opposent à l'action de l'insuline par leurs effets métaboliques (Baxter:6). Ainsi lorsque leur taux augmente, on constate une augmentation des hydrates de carbone de l'organisme et une augmentation de la glycémie de base. A l'inverse, chez l'animal surrénalectomisé, on observe une diminution du glycogène hépatique et musculaire. De même, dans l'addison, existe une hypoglycémie à jeun, et une remontée lente de la glycémie après hypoglycémie (de Bodo: 34). Cependant, les modifications de l'utilisation périphérique des hydrates de carbone n'ont pas été confirmées chez l'homme.

Finalement, les glucocorticoïdes orientent les métabolismes sur des voies permettant la production de glucose mais les mécanismes exacts, dits permissifs, sont mal connus.

La sécrétion des glucocorticoïdes dépend de l'ACTH, elle-même mise en jeu par les polypeptides hypothalamiques  $\alpha$  et  $\beta$  "corticotrophin releasing factor (CRF)". L'hypoglycémie est un des facteurs de stimulation de l'axe corticotrope par des mécanismes que nous verrons.

#### e) Les hormones thyroïdiennes

Elles ont un rôle d'orientation des différents métabolismes dans le sens du catabolisme. On sait qu'elles potentialisent l'action des catécholamines mais, comme leur durée de vie est longue et comme elles ne sont pas détruites rapidement, elles ne sont pas impliquées dans les mécanismes de régulation rapide de la glycémie. D'ailleurs, TSH n'augmente pas lors de l'hypoglycémie induite par l'insuline (Copinshi: 29).

#### f) Oestrogènes et progestérone

Ces hormones ont une action hyperglycémisante par un mécanisme mal connu. Elles auraient, peut-être, un effet direct sur les cellules  $\beta$  ou pourraient



agir indirectement à la périphérie en induisant une insulino-résistance. Récemment, on a émis l'hypothèse que l'insulino-résistance périphérique, induite par les oestrogènes, est due à une augmentation de la sécrétion de GH. Cependant, l'équilibre glucidique ne varie pas au cours du cycle menstruel, ou lors d'insuffisance gonadique. On connaît pourtant l'effet hyperglycémiant des traitements contraceptifs ou de la grossesse. De toute façon, les hormones sexuelles ne jouent pas de rôle dans la glycorégulation dans les conditions physiologiques.

A noter que, durant la grossesse, on observe que la glycémie plasmatique tend à s'élever avec un certain degré d'hyperinsulinisme, ce qui serait dû à la présence de l'hormone lactogénique placentaire, cette hormone étant GH-like pour ses actions anaboliques, cataboliques et ses propriétés immunologiques.

#### En conclusion

Les actions hormonales qui s'opposent à l'action de l'insuline et tendent à restituer le pool glucosé durant le jeûne et l'hypoglycémie peuvent se résumer ainsi :

- Augmentation de la production hépatique du glucose par glycogénolyse et néoglucogénèse.
- Obstacle à la captation cellulaire du glucose par les tissus insulino dépendants
- Mise en réserve de précurseurs du glucose.
- Inhibition de la sécrétion de l'insuline.
- Mobilisation d'autres substrates pour assurer l'équilibre métabolique.

Ce qui peut se résumer par le schéma suivant :

|                  |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |                                                                                       |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Catécholamines   |  |  |  |  |  |
| Glucagon         | -                                                                                   | -                                                                                   |  | -                                                                                     | -                                                                                     |
| GH               | -                                                                                   |  | -                                                                                   |  |  |
| Glucocorticoïdes | -                                                                                   |  |  |  |  |
|                  | Sécré-<br>tion de<br>l'insuline                                                     | captation<br>muscu-<br>laire du<br>glucose                                          | glucogé-<br>nèse<br>hépatique                                                       | lipolyse                                                                              | catabo-<br>lisme<br>protéique                                                         |





## **[B]** Les autres hormones mises en jeu lors de l'injection d'insuline

L'injection d'insuline provoque l'élévation d'autres hormones qui n'ont pas de rôle direct sur la restauration de la glycémie.

### a) La rénine

L'élévation de rénine sous hypoglycémie, explorée par le test d'adrénalinurie provoquée est directement sous la dépendance de la mise en jeu des catécholamines. Sa sécrétion est d'ailleurs bloquée par les  $\beta$  bloquants, type propranolol (Hedeland: 78).

### b) La parathormone

On a récemment démontré que la parathormone s'élève sous hypoglycémie insulinique par un mécanisme dépendant également de la mise en jeu des catécholamines (Shah: 158).

### c) L'aldostérone

L'injection d'insuline provoque une élévation d'aldostérone, parallèle à l'élévation de cortisone et de rénine (Hata:76). Cet auteur a démontré que la mise en jeu de l'aldostérone sous hypoglycémie est la conséquence à la fois de l'élévation de la rénine, et de la sécrétion d'ACTH (l'élévation d'aldostérone persiste sous  $\beta$  bloquant, alors que la sécrétion de rénine est inhibée).

### d) La prolactine

Enfin Copinschi (29) a montré que la prolactine s'élève sous hypoglycémie insulinique, l'hypoglycémie provoquant probablement une inhibition de PIF. Ce qui permet de proposer le test à l'insuline pour l'exploration de la sécrétion hypophysaire de PRL (Noël:133), pour Franchimont (52), l'élévation de PRL sous hypoglycémie est inconstante.

### En conclusion

L'hypoglycémie insulinique provoque donc la mise en jeu des hormones directement impliquées dans le système hyperglycémiant : glucagon, catécholamines, hormone de croissance et glucocorticoïde; le rôle des hormones thyroïdiennes et des stéroïdes sexuels étant plus secondaire .



Le mécanisme de mise en jeu de ces hormones est double : activation sympathique et action directe de l'hypoglycémie intra cellulaire au niveau des cellules ☞ des ilots pancréatiques pour provoquer la sécrétion de glucagon, et au niveau diencephalique provoquant la réponse corticotrope et somatotrope.



## II. - Mode d'Action Diencephalique de l'Hypoglycémie Insulinique

### 1. L'insuline provoque le "release" de GH et de l'ACTH par l'intermédiaire de l'hypoglycémie intracellulaire

Ceci est facilement démontré par l'emploi du 2 desoxyglucose. Il s'agit d'un inhibiteur de l'utilisation du glucose. On a, par l'intermédiaire de ce sucre, la création d'une glucopénie intracellulaire.

Lawrence ( 104 ) a montré que, comme l'insuline, le 2 desoxyglucose injecté en intra veineux provoque une élévation de GH;

De même Himsworth ( 79 ) a prouvé que l'instillation de 2 desoxyglucose au niveau de l'hypothalamus provoque une sécrétion de GH chez le singe.

Donc

lors du test, c'est l'hypoglycémie induite par l'insuline qui provoque la sécrétion hormonale.

### 2. Localisation des centres diencephaliques sensibles à l'hypoglycémie

L'action de l'hypoglycémie sur la sécrétion de GH et de l'ACTH se fait au niveau hypothalamique. Roth et Glick ont montré, en 1963, qu'après section de la tige pituitaire on n'obtient plus de réponse hormonale à l'hypoglycémie ( 150 ).

On a essayé de préciser le lieu exact de l'action de l'hypoglycémie par de nombreuses expériences dont les résultats sont parfois contradictoires :

a) Robert Abrams ( 1 ) démontre que des lésions stéréotaxiques de la partie antérieure de l'éminence médiane et de la jonction éminence médiane - tige pituitaire abolissent la réponse en GH à l'hypoglycémie, la chute glycémique étant équivalente. Pour l'auteur, cette abolition de la réponse à l'hypoglycémie serait due soit à la destruction de récepteurs neuronaux sensibles à la glycémie, soit à la destruction de neurones effecteurs qui influencent la sécrétion de l'hormone de croissance par l'intermédiaire du GHRF.

b) Himsworth ( 79 ) a essayé de localiser les centres responsables de la réponse GH par des expériences de micro instillation de 2 desoxyglucose au niveau du diencephale de singe.





Pour cet auteur, la localisation des chemo-récepteurs, sensibles à la glycémie, serait différente puisqu'il obtient une décharge de GH, spécifiquement par instillation de 2 desoxyglucose (et non de sérum salé) dans l'hypothalamus latéral du primate. Il n'y a pourtant pas d'opposition entre ces travaux et les expériences d'Abrams. En effet, l'eminence médiane serait un relai final (plus périphérique) lors de la réponse à l'hypoglycémie (Himsworth).

c) D'après Mathieu, 1976, le contrôle hypothalamique de la sécrétion de GH dépend de neurones localisés dans les noyaux supra-optiques et ventro-médians. En ce qui concerne l'activité corticotrope, on peut obtenir une augmentation de la cortisolémie par stimulation du noyau amygdalien et de la région infundibulaire chez le singe. Il est probable que l'hypoglycémie agit à un de ces niveaux bien que l'on n'en connaisse pas le centre exact (113)

Donc, les centres sensibles à l'hypoglycémie sont hypothalamiques, leur localisation exacte étant encore sujette à discussion tant pour la réponse GH que pour la réponse ACTH à l'hypoglycémie.

### 3. Rôle des monoaminés cérébrales

La conséquence de l'hypoglycémie est la sécrétion de releasing facteurs hypothalamiques.

Katz, chez le chien, a montré que l'on obtient une augmentation de releasing facteurs plasmatiques, sous hypoglycémie, chez l'animal hypophysectomisé (94).

La sécrétion de releasing facteurs est assurée par des mécanismes neuronaux faisant intervenir les aminés biogènes des systèmes catécholaminergiques, et sérotoninergiques centraux (Abrams: 1, Katz:94).

De nombreux travaux ont été pratiqués pour préciser le rôle des aminés impliquées dans la réponse à l'hypoglycémie. Cependant, le problème reste très complexe car, d'une part les résultats sont parfois discordants, selon les conditions d'expérimentation et selon les espèces, et d'autre part la transposition de l'animal à l'homme n'est pas toujours possible. On verra successivement le rôle des neuromédiateurs en réponse à l'hypoglycémie.



### a) Rôle des catécholamines

#### - Rôle des catécholamines sur la sécrétion de GH sous hypoglycémie

Muller et coll (122) ont montré que les substances qui provoquent une déplétion et une inactivation des catécholamines cérébrales empêchent la décharge de GH sous hypoglycémie. Les substances employées sont la réserpine, l' $\alpha$  methyl dopa, l' $\alpha$  methyl tyrosine, la tétrabénazine.

Ces auteurs ont également montré que la déplétion périphérique en catécholamines est sans effet, comme le prouve l'utilisation d'inhibiteurs de la monoamine oxydase qui empêchent la déplétion intracérébrale en catécholamines causée par la réserpine (123).

D'autre part, Blackard et coll (14') ont prouvé que la stimulation du GRF met en oeuvre des récepteurs  $\alpha$  : les  $\alpha$  bloquants telle la phentolamine bloquant la réponse GH à l'hypoglycémie. De même, il existe un mécanisme d'inhibition de la GH par l'intermédiaire de récepteurs  $\beta$  (sous l'effet du GHIF) : les  $\beta$  bloquants, type propranolol, augmentent au contraire la réponse GH à l'hypoglycémie.

#### - Rôle des catécholamines sur la sécrétion d'ACTH sous hypoglycémie

Certains travaux ont montré que les catécholamines ont au contraire un effet inhibiteur sur la sécrétion d'ACTH (Van Loon: 169, Ganong: 60).

Cet effet d'inhibition ne se fait pas au niveau des centres sécrétant le CRF, mais au niveau des fibres convergeant vers les cellules de ces centres.

La nature des récepteurs impliqués dans la régulation du CRF par la noradrénaline a été étudiée par l'emploi de produits bloquants ces récepteurs. Il semble que l'inhibition de la sécrétion de l'ACTH mette en jeu des récepteurs  $\alpha$  (Van Loon: 169, Mathieu: 113).

Mais, d'autres auteurs (Nakai et coll: 128), par l'administration de propranolol et de phentolamine ont montré, au contraire, que les récepteurs  $\alpha$  ont un effet stimulant, et les récepteurs  $\beta$  un effet d'inhibition de la sécrétion d'ACTH.

On peut résumer ainsi le rôle des catécholamines :

Effet stimulant sur la sécrétion de GH (mécanisme  $\alpha$ )

Effet d'inhibition sur la sécrétion d'ACTH (mécanisme  $\alpha$  ou  $\beta$ )





b) Rôle de la sérotonine sur la réponse GH et ACTH à l'hypoglycémie

Gordon et coll ( 69 ) ont constaté une augmentation du contenu hypothalamique en sérotonine durant l'hypoglycémie chez le rat.

Le rôle de la sérotonine a été précisée par l'emploi d'un antagoniste la cyproheptadine

Plonk et coll ( 142 ) pour la réponse en cortisol à l'hypoglycémie, Wegienko (174) pour la réponse GH, ont montré que l'emploi de cette drogue diminue la réponse hormonale à l'hypoglycémie.

Ces auteurs en concluent que la réponse diencephalique à l'hypoglycémie dépend de mécanismes sérotoninergiques et, en ce qui concerne la réponse corticotrope, le centre sérotoninergique constituerait la voie finale commune des neurones produisant le CRF.

c) Enfin, des mécanismes dopaminergiques et cholinergiques sont également impliqués dans la réponse diencephalique à l'hypoglycémie (Plonk : 142, Rochiccioli : 148). Pour Muller (123 ), la dopamine n'interviendrait qu'en permettant la synthèse de noradrénaline et non en agissant directement.



### III. - Localisation Fonctionnelle des Centres Diencephaliques

Des travaux concernant l'étude des centres diencephaliques de réponse à l'hypoglycémie ont été réalisés dans le but de préciser s'il existe un centre fonctionnel commun de réponse à l'hypoglycémie (Nakagawa: 127).

L'auteur couple successivement l'hypoglycémie insulinique :

- à une perfusion glucose
- à une injection de dexaméthasone
- à la phentolamine

et démontre que, dans les deux premiers cas, la réponse en GH et en cortisol est supprimée alors qu'avec la phentolamine seule la réponse GH est supprimée.

L'auteur conclut que dans les deux premiers cas on a une action simultanée sur les centres de sécrétion de GH et de l'ACTH, alors que la phentolamine n'agit que sur le centre de sécrétion de GH. Une partie des centres sensibles à l'hypoglycémie serait donc commune pour la sécrétion de GH et d'ACTH, mais il existerait également un centre plus haut situé responsable de la réponse GH seule.

Pour Nakagawa, la description anatomique exacte de ces centres reste à faire.

#### En conclusion

S'il est certain que l'insuline agit par l'hypoglycémie intracellulaire hypothalamique qu'elle provoque, la localisation anatomique exacte de ces centres est encore mal précisée. D'autre part, l'étude du rôle des amines cérébrales a donné lieu à de nombreux travaux dont les résultats sont parfois contradictoires. Il semble cependant que l'on puisse affirmer que les catécholamines ont un rôle complexe à la fois de stimulation de GH et d'inhibition de l'ACTH, et que la sérotonine joue un rôle d'activation de la sécrétion, à la fois de GH et de l'ACTH lors de l'hypoglycémie.

Enfin, on ne peut affirmer l'existence d'un ou deux centres distincts, il semble finalement qu'ils soient communs au moins en partie.



## METHODOLOGIE

I. - Le protocole du test à l'insuline

II. - Les techniques de dosage

III. - Les résultats chez les témoins

1) Les différents modes d'expression des résultats

2) Les résultats exprimés par :

- Le calcul des moyennes (graphique)  
recherche de corrélations
- L'indice de recouvrement pour la glycémie
- La baisse de la glycémie en pourcentage
- L'augmentation de GH et de cortisol en %, en valeur absolue
- Surface de baisse de la glycémie et d'augmentation de GH et du cortisol
- Moyenne des pics GH et cortisol
- Conclusion

IV. - Discussion des résultats

A. Discussion du protocole

1) La voie d'injection

2) La fréquence des prélèvements

3) La dose d'insuline utilisée

a) L'effet de dose croissante d'insuline

b) Choix de l'unité de référence utilisée (Kg par m<sup>2</sup>)

B. Les facteurs susceptibles de modifier la réponse au test  
(chez le sujet normal)

1) L'âge

2) Le sexe

3) L'horaire

4) Le poids : - variation de la réponse glycémique  
- variation de la réponse corticotrope  
- variation de la réponse somatotrope





5) Les phénomènes d'interrelation hormonale

- Influence des corticoïdes
- Effet de l'administration de GH sur la réponse au test
- Effet des hormones sexuelles

6) Autres facteurs

C. Critique des différents modes d'expression des résultats

1) Le calcul des moyennes

Comparaison de nos résultats à ceux de 2 autres groupes témoins

2) Résultats simplifiés :

- Chute glycémique
- Réponse hormonale

Comparaison de nos résultats avec d'autres séries témoins

3) Résultats exprimés sous forme plus complexe

- Indice de recouvrement
- Calcul de surface
- Transformation logarithmique

4) L'étude cinétique des résultats

Comparaison de nos résultats avec ceux d'autres séries

5) Etude de corrélations entre baisse glycémique et élévation hormonale

6) Cas de sujets normaux ne répondant pas au test



## METHODOLOGIE

### I. - LE PROTOCOLE DU TEST

Les 137 épreuves que nous avons étudiées ont été réalisées selon le protocole suivant :

- Sujet à jeun depuis la veille au soir
- Etendu
- Mise en place du trocart une demi-heure avant le premier prélèvement
- Au temps 0, après prélèvement des échantillons témoins, on pratique une injection intraveineuse d'insuline Actrapid. En principe, la dose utilisée est de 5 unités par mètre carré de surface corporelle, dose ramenée à 4 u/m<sup>2</sup> en cas de suspicion d'insuffisance antéhypophysaire.
- Les prélèvements sont effectués aux temps 0, 30, 60, 90 et 120 minutes après injection d'insuline pour dosage de la glycémie, de l'hormone de croissance, de l'ACTH et du cortisol.
- Pendant toute la durée du test, la surveillance clinique du malade est obligatoire avec, toutes les quinze minutes, prise du pouls, de la tension artérielle, tandis que sont également notées l'apparition de sueurs et la sensation de somnolence ou de lipothymie. En cas de manifestations cliniques trop importantes, l'épreuve doit être interrompue par l'injection de glucose intraveineux. Il faut donc insister, du fait des risques inhérents à l'hypoglycémie, sur la nécessité de ne pas pratiquer ce test chez les sujets âgés, angineux ou comitiaux.





## II. LES TECHNIQUES DE DOSAGE

### 1) Glycémie

Les dosages de la glycémie sont réalisés dans le laboratoire du Pr Mallein par la méthode à la glucose oxydase automatisée sur auto-analyseur Technicon AAI (Trinder : 168).

Chez l'adulte à jeun, la valeur normale est de 0,70 à 1 g/litre ( $^{+} 0,05$ ).

### 2) Cortisol

Les dosages du cortisol sont réalisés dans le laboratoire du Pr. Mallein à l'Antiquaille. Le cortisol plasmatique est dosé par radio compétition en utilisant la "Cortisol Binding Globulin" de plasma humain, après extraction des échantillons (Murphy: 125).

La valeur normale, le matin à jeun, est de 6 à 17  $\mu\text{g}/100\text{ml}$ , avec un coefficient de variation analytique de 8% (précision 0,1  $\mu\text{g}/100\text{ml}$ ).

### 3) Hormone de croissance

Les dosages de GH sont réalisés dans le laboratoire du Pr. Bizollon, par méthode radioimmunologique.

La technique utilisée, dite à double anticorps, est voisine de celle décrite par Molinatti (117). Les réactifs utilisés sont préparés par le C. E. A.

Le standard : préparation d'hormone de croissance humaine, étalonnée par rapport à l'étalon international 66/217 (MRC).

La spécificité du dosage est excellente, sauf chez la femme enceinte pour laquelle on observe une réaction croisée importante avec HPL.

Chez l'adulte, la valeur considérée comme normale est  $2 \pm 1 \text{ ng/ml}$ .

### 4) ACTH

Les dosages de l'ACTH sont réalisés depuis 1974 dans le laboratoire du Pr. Bizollon par méthode radioimmunologique. La méthode dérive de celle proposée par Oliver (134). On fait appel à une séparation des fractions libres et liées par le charbon.

Les anticorps utilisés ont été fournis par le C. E. A. jusqu'à octobre 1975 puis par la Firme d'Amersham.

La spécificité du dosage est bonne.

La valeur actuellement considérée comme normale est  $35 \pm 15 \text{ pico g/ml}$  à 8 heures du matin.



### III. - LES RESULTATS CHEZ LES TEMOINS

15 hypoglycémies réalisées chez 14 sujets indemnes d'endocrinopathies nous ont servi de tests témoins. Les sujets étaient âgés de 16 à 59 ans. Le test a été effectué à deux reprises chez l'un d'eux.

Les résultats du test ont été exprimés selon différentes modalités dans le but de rechercher un mode d'expression reproductible chez les témoins et dans les différentes situations pathologiques rencontrées. D'autre part, nous avons recherché l'existence de corrélations entre chute de la glycémie et élévation hormonale.

Enfin, nous avons étudié l'aspect cinétique des résultats du test.

#### 1) Les résultats sont exprimés par :

- Le calcul de la moyenne arithmétique de l'écart type et de l'erreur type à la moyenne de la glycémie, de GH et du cortisol, temps par temps, avec recherche de corrélations entre baisse glycémique et élévation hormonale (tableau I p. 25, figure 1 et 2 p. 26 et 27).

Ces résultats ont été exprimés sous forme de graphiques (fig. 3 p. 28).

- Le plasma n'étant pas prélevé continuellement, la comparaison quantitative des tests est difficile, c'est pourquoi nous avons utilisé également :

pour la glycémie, le calcul de la chute maximale, et le calcul de l'indice de recouvrement, somme des glycémies obtenues à la 60e, 90e, et 120e minute, calculée en pourcentage par rapport à la glycémie initiale (tableau 2 p. 29).

pour l'élévation de GH et du cortisol, le calcul des pics maxima atteints par GH et cortisol sous hypoglycémie (p. 31), ainsi que leur maximum d'augmentation en valeur absolue et en pourcentage (tab. 2 et 3 p. 29 et 30)

Nous avons également recherché l'existence de corrélations entre la baisse de la glycémie, et le maximum d'élévation de GH et du cortisol (p. 29-30).

- Enfin, nous avons également exprimé les résultats par la surface des réponses de la glycémie, de GH et du cortisol, de 0 à 120 minutes après l'injection d'insuline (tableau 4 p. 32)



- L'étude cinétique des résultats

Nous avons recherché, chez les témoins, le moment où la glycémie atteint son minimum, ainsi que le moment où l'élévation hormonale est maximum.

Nous avons retrouvé les résultats suivants :

- Le minimum glycémique est toujours atteint à 30 minutes
- Le maximum d'élévation de GH se retrouve :
  - . à 30 minutes 2 fois/14
  - . à 60 minutes 7 fois/14
  - . à 90 minutes 4 fois/14

} Avec souvent des chiffres  
sensiblement identiques à 60  
et 90 minutes
- Le maximum de la réponse en cortisol se retrouve :
  - . à 60 minutes 9 fois/15
  - . à 90 minutes 6 fois/15





|                          | GLYCEMIE |       |       |       |       | GH   |      |       |       |       | CORTISOL |       |       |       |       |
|--------------------------|----------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|-------|
|                          | T        | 30    | 60    | 90    | 120   | T    | 30   | 60    | 90    | 120   | T        | 30    | 60    | 90    | 120   |
| TIN 1                    | 1,30     | 0,40  | 0,69  | 0,71  | 0,78  | <2   | <2   | 55    | 43    | 21    | 8,4      | 9,2   | 14,6  | -     | 14,4  |
| CROZ 2                   | 0,92     | 0,41  | 0,46  | 0,69  | 0,83  | <2   | 13,5 | 10    | 8     | 10    | 10       | 12    | 17    | 10    | 10    |
| DEL 3                    | 0,84     | 0,36  | 0,52  | -     | 0,54  | 0,7  | 4    | 27    | 30    | 23,5  | 8,1      | 16,8  | 24    | 25,8  | 27,6  |
| DELL 4                   | 0,84     | 0,15  | 0,35  | 0,38  | 0,55  | <2   | 2,5  | 18    | 18    | 14    | 4,8      | 6     | 27    | 32,4  | 34,5  |
| PAN 5                    | 1,24     | 0,54  | 0,62  | 0,88  | 0,74  | <2   | <2   | 10    | 14    | 10    | 5,6      | 8,4   | 24,8  | 27    | 24,8  |
| PIW 6                    | 1,08     | 0,37  | 0,71  | 0,89  | 0,98  | <2   | <2   | 23    | 23,5  | 10    | 10,8     | 6     | 14,4  | 18,8  | 14,2  |
| LOF 7                    | 0,83     | 0,20  | 0,44  | 0,53  | 0,62  | 5    | 26   | 50    | 76    | 56    | 4        | 4     | 8     | 27    | 18    |
| GAR 8                    | 1,05     | 0,53  | 0,81  | 0,91  | 0,92  | <2   | <2   | 10,2  | 8,2   | 2     | 8,87     | 6,87  | 12,7  | 8,87  | 6,5   |
| BIL 9                    | 0,86     | 0,38  | 0,56  | 0,71  | 0,86  | 15   | 22   | 16    | 11    | 7     | 6        | 11    | 11    | 9     | 8     |
| UMO 10                   | 0,88     | 0,44  | 0,54  | 0,78  | 0,82  | <2   | 18   | 38    | 17    | 9     | 8        | 10    | 25    | 15    | 9     |
| BES 11                   | 0,92     | 0,31  | 0,82  | 0,83  | 0,87  |      |      |       |       |       | 8        | 10    | 19,6  | 22,4  | 19,2  |
| BES11bis                 | 1,04     | 0,28  | 0,80  | 0,84  | 0,93  | 0,75 | 3    | 20    | 20    | 7     | 10,2     | 11,7  | 31,2  | 24,6  | 15,3  |
| ORT 12                   | 0,90     | 0,24  | 0,59  | 0,81  | 0,80  | <2   | 4    | 18    | 9     | 8     | 12       | 12,5  | 23,1  | 24,3  | 23,1  |
| HUR 13                   | 1,14     | 0,72  | 0,70  | 0,82  | 0,94  | <2   | 11   | 38    | 37    | 25    | 10       | 12    | 12    | 14    | 11    |
| SAL 14                   | 0,82     | 0,57  | 0,88  | 0,85  | 0,82  | 4    | 11   | 8     | 2,5   | 2     | 8,8      | 18    | 25,2  | 9,4   | 5,4   |
| m                        | 0,98     | 0,39  | 0,63  | 0,75  | 0,80  | 1,49 | 7,47 | 25,01 | 23,55 | 15,11 | 8,23     | 10,34 | 19,30 | 19,18 | 16,08 |
| écart type               | 0,15     | 0,15  | 0,15  | 0,14  | 0,73  | 3,79 | 7,91 | 15,66 | 19,70 | 14,32 | 2,28     | 4,16  | 4,96  | 8,04  | 8,45  |
| erreur type à la moyenne | 0,086    | 0,086 | 0,086 | 0,079 | 0,075 | 0,81 | 4,77 | 12,10 | 11,8  | 8,67  | 1,31     | 2,40  | 4,01  | 4,64  | 4,88  |

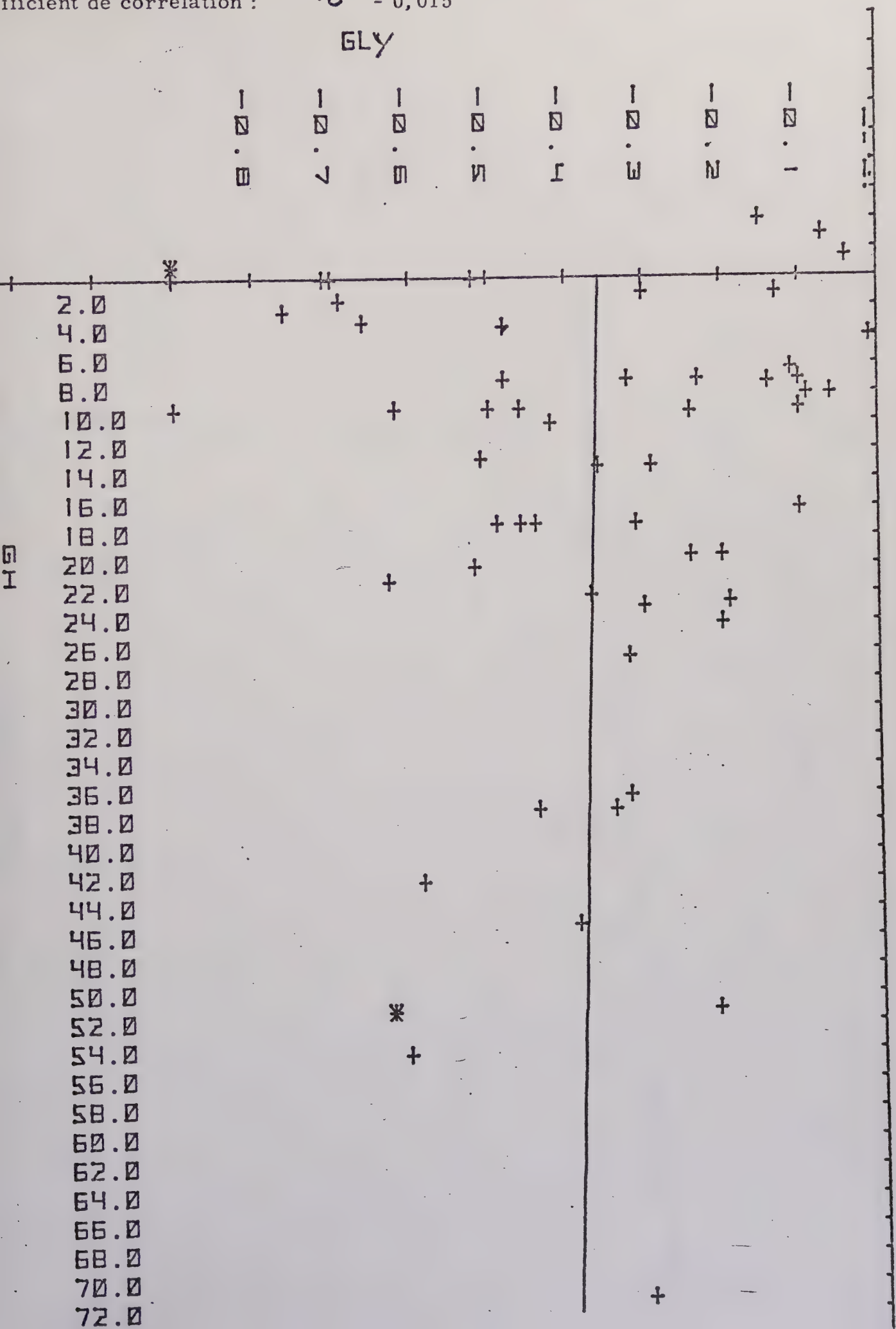
\* Pour le calcul de la moyenne de GH, on a exclu le témoin n° 9

ACTH (Témoin n° 12) :      T      30      60      90      120

|    |    |     |    |    |
|----|----|-----|----|----|
| 42 | 65 | 130 | 75 | 50 |
|----|----|-----|----|----|



coefficient de corrélation :  $r^2 = 0,015$







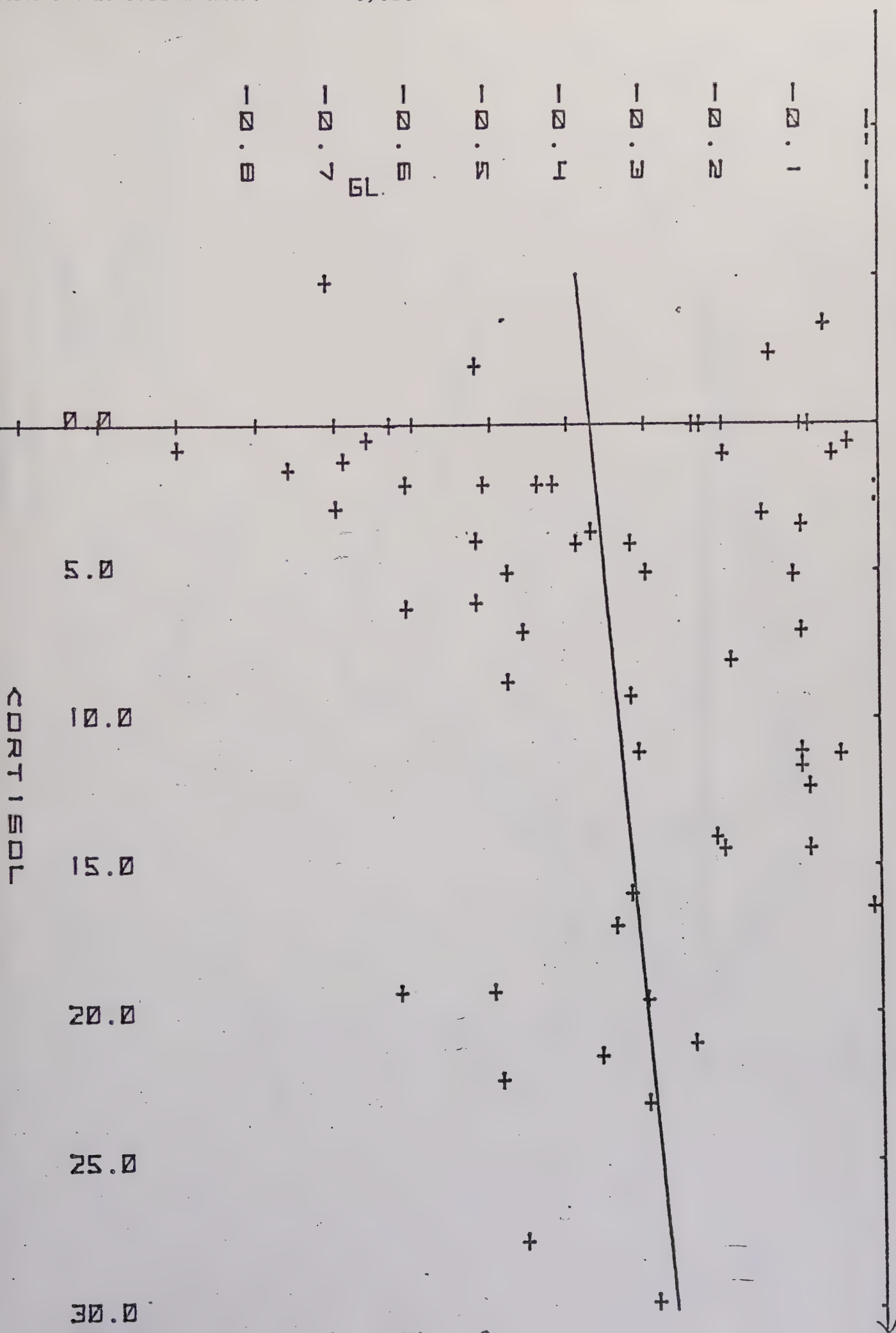


Figure 2



Variations en fonction du temps :

- glycémie
- GH
- cortisol
- valeurs moyennes
- ... intervalle de confiance

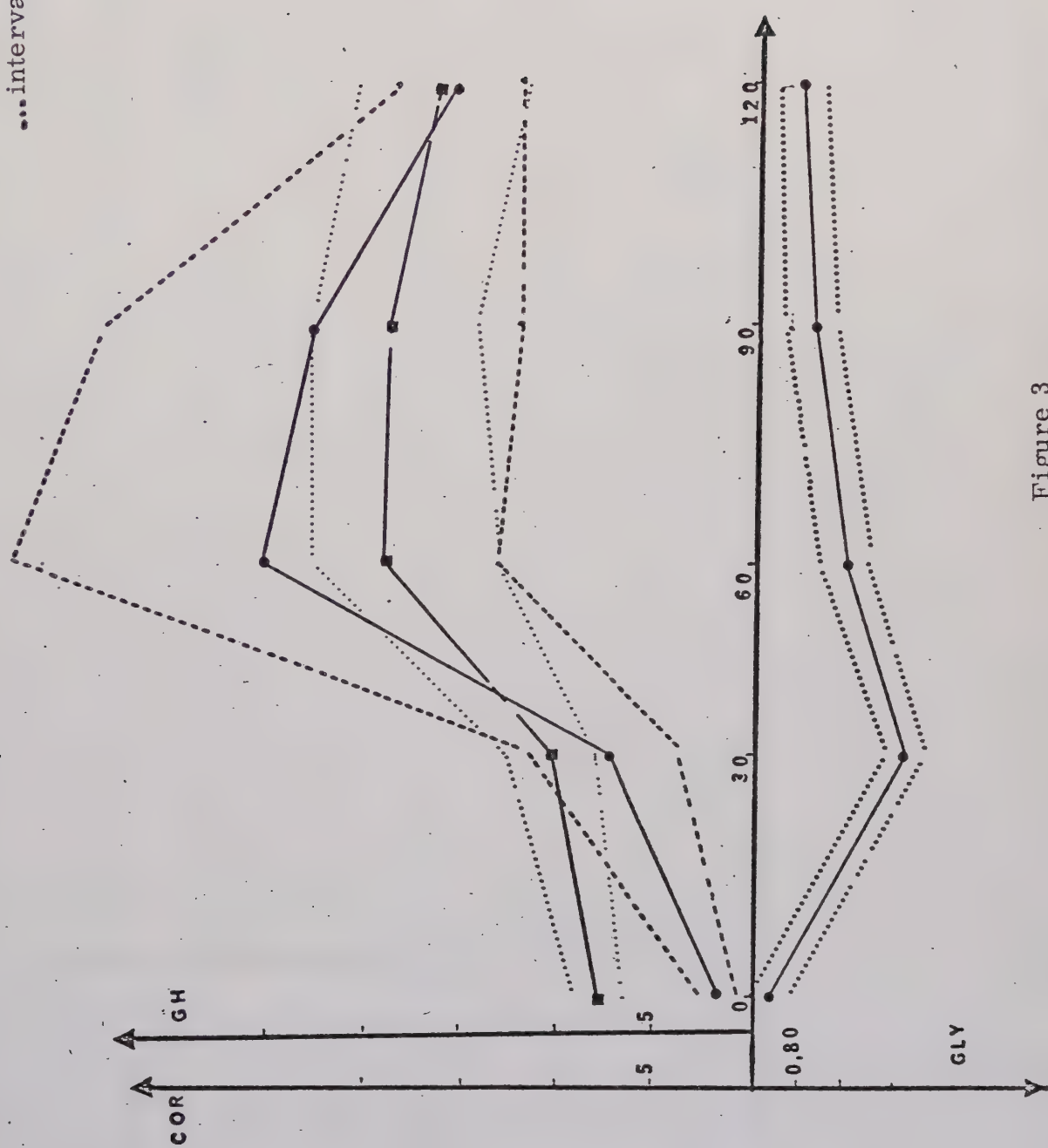


Figure 3



Baisse de la glycémie exprimée :

- En % de la valeur de base
- Par l'indice de recouvrement, somme des 3 dernières glycémies en % de la valeur de base

Elévation GH et cortisol exprimées par leur maximum d'augmentation ( $\Delta$ )

| Glycémie              |       |       |             |                   |
|-----------------------|-------|-------|-------------|-------------------|
|                       | %     | R. I. | $\Delta$ GH | $\Delta$ Cortisol |
| 1                     | 69    | 198   | 54          | 6,20              |
| 2                     | 55    | 259   | 12,5        | 7                 |
| 3                     | 57    | 170   | 29,3        | 15,90             |
| 4                     | 82    | 347   | 17          | 22,20             |
| 5                     | 56    | 213   | 13          | 21,40             |
| 6                     | 65    | 215   | 22,5        | 8,8               |
| 7                     | 75    | 302   | 71          | 23                |
| 8                     | 49    | 430   | 9,2         | 4                 |
| 9                     | 55    | 291   | -           | 5                 |
| 10                    | 50    | 293   | 37          | 17                |
| 11                    | 66    | 308   | -           | 14,4              |
| 11 bis                | 73    | 274   | 19,25       | 21                |
| 12                    | 73    | 271   | 17          | 12,30             |
| 13                    | 36    | 278   | 37          | 4                 |
| 14                    | 35    | 350   | 7           | 16,40             |
| m                     | 59,46 |       | 25,19       | 13,24             |
| écart type            | 13,43 |       | 18,86       | 6,98              |
| erreur type à la moy. | 6,8   |       | 10,89       | 3,79              |

Tableau 2





Chute de la glycémie (en % par rapport à la valeur initiale)

Elévation GH et cortisol (en % par rapport à la valeur initiale)

|            | Glycémie | GH   | Cortisol |
|------------|----------|------|----------|
| 1          | 69       | 5400 | 73       |
| 2          | 55       | 1250 | 70       |
| 3          | 57       | 4185 | 196      |
| 4          | 83       | 1700 | 462      |
| 5          | 56       | 1300 | 382      |
| 6          | 65       | 2250 | 81       |
| 7          | 75       | 1420 | 575      |
| 8          | 49       | 920  | 45       |
| 9          | 55       | -    | 83       |
| 10         | 50       | 3700 | 212      |
| 11         | 66       | -    | 180      |
| 11bis      | 72       | 2566 | 205      |
| 12         | 73       | 1700 | 102      |
| 13         | 36       | 3700 | 40       |
| 14         | 35       | 3500 | 186      |
| m          | 59,46    | 2583 | 192      |
| écart type | 13,43    | 1385 | 160      |

Coefficients de corrélations:

1) Baisse glycémique et élévation GH en %

lin reg = 0,57

2) Baisse glycémique et hausse cortisol en %

lin reg = 0,36

3) Elévation GH et cortisol en %

lin reg = 0,02

Il n'y a pas de corrélations entre la baisse glycémique et l'élévation de GH et du cortisol exprimées en pourcentage

Tableau 3



Moyenne des Pics de GH

(On a exclu dans le calcul le témoin n° 9 dont le taux de GH basal est de 15 ng/100ml)

$$\bar{m} = 28,09 \pm 18,82$$

Moyenne des Pics de Cortisol

$$\bar{m} = 22,24 \pm 6,71$$

Donc, d'après notre série témoin :

Le pic de GH sous hypoglycémie doit être d'au moins 10 ng/ml

Le pic de cortisol sous hypoglycémie devant atteindre au moins 15,43 mg/100ml



Intégrales des courbes tracées à partir des différents points obtenus en fonction du temps

|       | ∫Glycémie | ∫GH  | ∫Cortisol |
|-------|-----------|------|-----------|
| 1     | 85,20     | 3300 | 1491      |
| 2     | 73,05     | 1110 | 1410      |
| 3     | 63        | 2193 | 2533      |
| 4     | 47,25     | 1380 | 2551      |
| 5     | 90,90     | 915  | 2262      |
| 6     | 90        | 1590 | 1551      |
| 7     | 56,85     | 5475 | 1500      |
| 8     | 97,05     | 1064 | 1083      |
| 9     | 75,30     | 1800 | 1140      |
| 10    | 78,35     | 2340 | 1905      |
| 11    | 85,65     | -    | 1968      |
| 11bis | 87,15     | 1406 | 2407      |
| 12    | 74,70     | 1065 | 2323      |
| 13    | 105       | 2970 | 1455      |
| 14    | 94,65     | 735  | 1791      |

Recherche des coefficients de corrélation :

$$1) \int \text{glycémie} \text{ et } \int \text{GH} \\ \text{lin reg} = 0,39$$

$$2) \int \text{glycémie} \text{ et } \int \text{cortisol} : \\ \text{lin reg} = 0,42$$

Il ne semble pas y avoir de corrélations entre la baisse de la glycémie et l'élévation de GH ou du cortisol ainsi exprimées

Tableau 4





### En Conclusion

D'après les résultats obtenus chez nos témoins, pour qu'un test à l'insuline puisse être considéré comme normal, il faut que :

- La glycémie chute d'au moins 46%
- L'élévation de l'hormone de croissance soit d'au moins 6,5 ng/ml
- L'élévation du cortisol soit d'au moins 6 microg./100ml  
(la dose d'insuline étant de 5 u/m

Dans la mesure où l'on voudrait fixer une limite supérieure de normalité de la réponse, notre série témoin permettrait de conclure que :

- La réponse maximale de la glycémie à 5 u/m<sup>2</sup> d'insuline est une chute de 72%
- L'élévation maximale de GH est de 44 ng/ml
- L'élévation maximale du cortisol étant de 20 µg/100ml

### On remarque d'emblée

- La grande dispersion des résultats donnant un très grand éventail de valeurs normales
- L'absence de corrélations entre l'intensité de la chute glycémique et l'élévation de GH et de cortisol.

D'autre part,

- Nous n'avons pas fait entrer le témoin n°9 dans le calcul des résultats concernant l'hormone de croissance, la valeur de départ étant élevée (15), traduction probable d'un "stress" lors de la mise en place du catheter.

- Le test a été réalisé chez un même sujet à 2 années d'intervalle:
  - . Les modifications de la glycémie sous insuline sont très comparables.
  - . Par contre, la réponse en cortisol est variable (pic variant de 23,1 à 31,2 mg/100ml).
  - . GH n'a été dosé qu'au cours de l'un des deux tests.



#### IV. - DISCUSSION DES RESULTATS

Afin de confronter nos résultats à ceux de la littérature, il nous faut préciser un certain nombre de points concernant :

- Le protocole et la dose d'insuline utilisée
- Les facteurs susceptibles de faire varier la réponse du test
- L'expression des résultats du test. Nous verrons les critiques à apporter à chacun des modes d'expression utilisés dans la littérature et nous concluerons sur le mode d'expression qui nous a semblé le plus reproductible.

##### A. Discussion du protocole

Si le protocole utilisé correspond à ce que propose la plupart des auteurs, certains points doivent être précisés.

##### 1) La voie d'injection de l'insuline

La plupart des auteurs utilisent la voie intraveineuse. Cependant, Blum a proposé la voie intramusculaire (17). Pour Greenwood (71), la voie intramusculaire, comme la voie sous-cutanée, exposerait plus au risque d'hypoglycémie moins facilement contrôlables.

##### 2) La fréquence des prélèvements

Etant donné que l'on étudie les variations cinétiques de la glycémie, de GH, de l'ACTH et du cortisol, après injection d'insuline, l'idéal serait de rapprocher au maximum les prélèvements.

Certains auteurs, au moins pour l'établissement des témoins, effectuent des prélèvements toutes les 5 minutes (Greenwood; 71).

D'autres proposent des horaires de prélèvements un peu différents de ceux utilisés dans ce travail :

20 - 30 - 60 - 90 - 120 minutes ( Landon : 102).

15 - 30 - 45 - 60 - 120 minutes (Cacciari : 20).

30 - 45 - 60 - 75 - 90 - 120 minutes (Nakagawa : 126).

30 - 45 - 60 - 75 - 90 - 120 minutes (Bethge : 12).

0 - 20 - 30 - 45 - 60 - 90 - 120 minutes (Bertrand : 10).

Il est certain que des prélèvements rapprochés permettent de préciser le début de l'élévation hormonale mais, aux temps plus tardifs (60 - 90 et 120 minutes), les variations hormonales étant plus lentes, il ne semble pas nécessaire de multiplier les prélèvements.





On rappelle ici l'intérêt de respecter un délai entre la pose du cathéter et le premier prélèvement pour éviter l'interférence des phénomènes de stress sur le taux des stimulines hypophysaires.

D'autre part, un repos au lit, d'une heure au moins avant le début du test, est impératif du fait des fluctuations de GH dues à l'effort, essentiellement chez la femme, (Frantz : 54).

Pour minimiser l'interférence d'éventuelles fluctuations de GH, plusieurs auteurs effectuent 2 prélèvements témoins à 30 minutes d'intervalle (71, 10).

### 3) La dose d'insuline utilisée

a) L'effet de doses croissantes d'insuline - Différents auteurs ont étudié l'effet de doses croissantes d'insuline pour déterminer les variations de la réponse en GH et en cortisol en fonction de la chute glycémique. Ils ont cherché à mettre en évidence l'existence, ou non, d'un seuil minimum de la glycémie à partir duquel se produirait l'élévation hormonale.

- D'après Greenwood, (71), l'intensité de la chute glycémique est directement proportionnelle à la dose d'insuline utilisée.

- En ce qui concerne la réponse en cortisol :

- . une perfusion salée entraîne une chute de la cortisolémie.
- . une très faible dose d'insuline n'entraîne pas d'élévation de la cortisolémie mais, au contraire, une chute de celle-ci passant de 13,6 à 10,1 ng/100ml à la 2e heure.
- . si on augmente progressivement les doses d'insuline: 0,05, 0,10, 0,15 u/kg, la réponse en cortisol augmente en fonction de la dose reçue.

- En revanche, la réponse en GH est significative même pour de très faibles doses d'insuline (0,025 u/kg), comme d'ailleurs après perfusion de sérum salé.

A noter que cet auteur trouve des variations individuelles de la réponse, pour une même dose, plus importantes pour GH que pour le cortisol.

- Frantz, (53), avait réalisé les mêmes travaux et obtenu des résultats un peu différents. En effet :

- . lors de l'injection de 0,1 u d'insuline par kilo, la glycémie chute à 39% du niveau initial, le pic de GH est à 45 ng/ml.





. pour 0,04 u d'insuline par kg, la chute glycémique est moins importante et le pic de GH passe à 21 ng/ml.

. pour des doses d'insuline encore plus faibles 0,025 u/kg, la glycémie minimum n'est que 60% du niveau initial, et on n'a pas de modifications de GH : il semblerait exister une chute glycémique "seuil" au delà de laquelle il n'y a pas d'élévation hormonale

- Pour Donnadieu, (40) , il existe une corrélation nette ( $r = 0,455$   $p < 0,05$ ) entre le pourcentage de baisse de la glycémie et l'élévation de GH après injection d'insuline mais, avec des exceptions. Par contre, pour cet auteur, il n'y aurait pas de corrélation entre le moment où la glycémie atteint son plus bas niveau, et celui où se produit l'élévation de GH.

- Par contre, Hunter , (81) , n'avait pas trouvé de corrélation entre le niveau de l'élévation hormonale et l'intensité et la durée de l'hypoglycémie. Cependant, pour cet auteur, un seuil glycémique doit être atteint pour qu'existe la réponse hormonale. Ainsi, l'auteur n'obtient pas d'élévation de GH malgré une baisse de 100% de la glycémie si l'hypoglycémie n'est pas suffisante.

- Inversement, pour Rochiccioli, (148), l'auteur obtient une élévation de GH avec une baisse de 20% de la glycémie, sans retrouver de corrélation entre baisse glycémique et élévation de GH.

- Glick, (66), avait obtenu des résultats à peu près similaires : une chute de 20 à 30 mg/100ml de la glycémie entraîne une élévation significative de GH sans qu'il y ait de corrélation entre chute de la glycémie et élévation de GH.

### En conclusion

L'utilisation de dose variable d'insuline montre que la réponse hormonale est d'autant plus intense que l'hypoglycémie a été plus importante, ceci pour presque tous les auteurs. Mais, l'existence d'un seuil minimum de la glycémie est discutée, s'il existe pour certains auteurs, d'autres trouvent une élévation de GH même avec des variations minimales de la glycémie.



b) Finalement, la dose d'insuline utilisée varie selon les auteurs mais surtout doit être adaptée à chaque cas clinique ( Greenwood: 71). La plupart des protocoles utilisent 0,10 à 0,15 unités par kilo.

- En cas d'insuffisance antéhypophysaire patente, la dose utilisée doit être plus faible (0,05 à 0,10 unité par kilo).
- Au contraire, en cas d'acromégalie, on utilise de plus fortes doses (0,15 à 0,30 unité par kilo).

Fraser, (56, 57), a proposé de calculer la dose à employer en utilisant comme référence, non pas le poids du malade mais sa surface corporelle, ce qui permet de tenir compte de la taille du malade en même temps que du poids dans le calcul de la dose d'insuline à utiliser.

L'auteur proposait ainsi :

. Une dose standard de 3,3 u/m<sup>2</sup> ( 56 ) , en cas de non réponse, il propose d'utiliser des doses plus importantes, dans l'acromégalie en particulier (11,1 u/m<sup>2</sup>).

La dose utilisée pour les hypoglycémies que nous rapportons est de 5 unités par mètre carré de surface corporelle, 4 en cas d'insuffisance antéhypophysaire patente . Des doses plus importantes ne semblent pas utiles même en cas d'acromégalie puisque avec 5 unités par mètre carré, on obtient une baisse suffisante (50%) de la glycémie.



## B. Les facteurs susceptibles de modifier la réponse à l'insuline

De nombreux facteurs sont susceptibles de modifier la réponse de la glycémie, de GH, de l'ACTH et du cortisol à l'insuline.

Nous verrons, à propos de chacun d'eux, les données de la littérature, puis ce que nous pouvons conclure de notre étude. Mais, la petite taille de notre groupe témoin ne nous a pas permis d'études précises.

### 1) Rôle de l'âge du sujet sur la réponse au test

#### a) Données de la littérature

Elles concernent essentiellement la réponse en hormone somatotrope. Si pour certains, (Dudl : 41), il n'y a pas de variations de la réponse en GH chez le sujet âgé autres que celles dues aux modifications du métabolisme des hydrates de carbone, d'autres auteurs, (Kalb : 90), constatent une altération de la réponse diencéphalique à l'hypoglycémie lors du vieillissement.

Chez la femme, après la ménopause, le défaut de réactivité de GH serait dû à la diminution de l'imprégnation oestrogénique (Frantz : 54).

#### b) Dans notre série témoin

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les sujets témoins les plus jeunes (16 ans), et les plus âgés (59 ans).





## 2) Rôle du sexe du sujet sur la réponse à l'hypoglycémie

### a) Données de la littérature

Plusieurs auteurs ont étudié les variations des réponses au test en fonction du sexe :

- Ainsi, pour Greenwood, (71), s'il existe un certain pourcentage de réponses plus importantes chez la femme, la différence entre les deux sexes, tant en ce qui concerne la réponse en GH que la réponse en cortisol, n'est pas significative.
- Par contre Frantz, (54), a montré que si les taux d'hormone de croissance sont identiques à l'état basal, GH augmente plus chez la femme, cette augmentation étant encore plus significative après l'ovulation. L'augmentation de la réponse en GH, sous hypoglycémie, chez la femme en période immédiatement post ovulatoire, pourrait être due :
  - soit à une action directe des oestrogènes,
  - soit à un phénomène d'interactions neuroendocriniennes. Il est possible qu'il y ait à la fois une augmentation des gonadotrophines et du "release" de GH en phase immédiatement post ovulatoire.Ce même auteur a constaté que la sortie de GH sous hypoglycémie augmente chez l'homme traité aux oestrogènes.

### b) Dans notre série témoin

Les tests à l'insuline ont été réalisés chez 9 femmes et 5 hommes. Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les réponses.



### 3) Influence de l'horaire sur la réponse hormonale à l'hypoglycémie

#### a) Dans la littérature

Différents auteurs ont montré que la réponse hypophysaire est variable selon l'heure à laquelle sont pratiqués les tests dynamiques, ceci dépendant du rythme nycthémeral de l'ACTH, du cortisol et de l'hormone de croissance.

- D'après Takebe, (165), la réponse en cortisol, après hypoglycémie, est significativement plus élevée à minuit qu'à 10 heures du matin (augmentation de  $15,9 \pm 0,6$  et  $8,4 \pm 0,8 \mu\text{g}/100\text{ml}$ ) par rapport aux valeurs de base. A l'inverse, la réponse en hormone de croissance est significativement plus élevée à 10 heures qu'à minuit (augmentation de  $52,9 \pm 14,6 \text{ ng/ml}$  et de  $28,8 \pm 6,1$ ). Or, la cortisolémie est plus élevée le matin, et l'hormone de croissance plus élevée à minuit.

Pour expliquer ce phénomène, l'auteur avance deux hypothèses :

- Un niveau de base plus élevé pourrait avoir un effet inhibiteur sur l'activité de l'ACTH RF et du GHRH.

- On pourrait avoir une relation inverse entre l'activité des centres diencephaliques sécrétant le GRF et le CRF.

- Mais, d'autres auteurs ne retrouvent une telle différence qu'en ce qui concerne les variations de la cortisolémie sous hypoglycémie (Ichikawa: 83) alors qu'ils ne retrouvent pas de variations significatives pour la sécrétion d'ACTH ou de GH sous hypoglycémie.

Pour cet auteur cela démontrerait que le niveau de l'ACTH, nécessaire pour obtenir une même augmentation de cortisol, est moindre lorsque celui-ci est à un niveau de base moins élevé.

b) Il ne nous est pas possible de donner des résultats personnels sur ce point, puisque tous les tests de notre série ont été réalisés le matin.



#### 4) Influence du poids du sujet sur la réponse au test

##### a) Données de la littérature

Plusieurs auteurs ont étudié les variations de la réponse à l'hypoglycémie selon le poids du sujet. Les résultats obtenus ne sont pas toujours concordants.

On peut distinguer schématiquement :

- les variations de la réponse glycémique sous insuline,
- les variations de la réponse somatotrope,
- les variations de la réponse corticotrope.

##### $\alpha$ ) Les variations de la réponse glycémique -

Il existe, chez l'obèse, une certaine insulino résistance (Fraser : 57-58).

Il faut des doses plus importantes pour obtenir une baisse équivalente de la glycémie. Cette insulino résistance dépendant en partie des modifications des glucocorticoïdes observées chez l'obèse et de l'hyperinsulinisme basal (Cohen : 28).

##### $\beta$ ) Les variations de la réponse somatotrope

- Alors que Roth, (149), ne trouve pas de modification significative de la réponse en GH,

Coughs, ( 31 ), démontre l'existence d'un défaut de réponse en GH, sous hypoglycémie, chez l'obèse.

- De même Carnelutti, ( 22 ), a montré que, chez l'enfant obèse, la réponse en GH à l'hypoglycémie est moindre que chez l'enfant normal, ceci pour une même baisse de la glycémie. Pour l'auteur, c'est l'hyperinsulinisme, présent chez l'enfant obèse, qui expliquerait ce défaut de réponse en GH sous hypoglycémie.

- D'autre part, la remontée de la glycémie après hypoglycémie insulinique, due en partie à l'action hyperglycémiant de GH, est plus lente chez l'obèse.

##### $\gamma$ ) Les variations de la réponse corticotrope

Chez l'obèse, il existe des perturbations du métabolisme des glucocorticoïdes : hyperactivité surrénalienne, augmentation de l'espace de distribution du cortisol, aberration du catabolisme des glucocorticoïdes, réponse explosive au test de Thorn (Jackson : 85).





Si, pour certains auteurs, la réponse corticotrope, sous hypoglycémie, est diminuée, pour d'autres elle est normale ( 85 ), pour Cacciari ( 21 ), la réactivité centrale est la même mais la réponse en ACTH est moindre que chez le sujet normal. Ceci pour établir une adaptation adéquat de la réponse surrénalienne.

### En conclusion

L'obésité influence la réponse diencéphalique à l'hypoglycémie du fait de l'hyperinsulinisme basal de l'insulino résistance d'une part, et de l'augmentation de GH et des stéroïdes d'autre part.

La réponse en hormone de croissance s'en trouve diminuée, les variations de la cortisolémie étant variables selon les auteurs, la réponse corticotrope n'étant pas altérée par l'obésité mais plutôt fonction des taux plasmatiques de corticoïde.

#### b) En ce qui nous concerne

6 de nos 15 témoins présentaient un surpoids d'importance variable allant de 20 à 50%, 3 présentant un surpoids de 50%. On ne retrouve pas de différence significative entre leur réponse au test et celle des autres témoins mais il est évident qu'il s'agit d'une série très restreinte.

De plus, l'étude détaillée des résultats montre que si, pour l'un des témoins obèses, la réponse est à la limite inférieure de la normale (GH passant de 2 à 10 - le cortisol de 8,87 à 12,7), pour un autre témoin obèse, la réponse hormonale est au contraire très importante (5 à 76 pour GH - 4 à 27 pour le cortisol).



## 5) Les phénomènes d'interrelations hormonales

### a) L'influence des glucocorticoïdes sur la réponse hypothalamopituitaire

#### - L'insulino résistance induite par les corticoïdes

L'insulino résistance, consécutive aux corticoïdes, a été démontrée par Frantz et Rabkin, ( 54 ) : pour obtenir une chute équivalente de la glycémie, il faut employer des doses d'insuline plus importantes que chez les témoins (pour les auteurs 0,30u/kg au lieu de 0,15u/kg pour avoir une chute d'au moins 50% de la glycémie.

#### - Suppression partielle par les corticoïdes de la réponse cortico-trope et somatotrope

- Hartoz, ( 77 ) - Fraser, ( 58 ), ont démontré qu'il existe une diminution de la sortie de GH sous hypoglycémie, sous corticothérapie même, en dépit d'une baisse suffisante de la glycémie, cette diminution étant proportionnelle aux doses de corticoïdes administrées.

L'effet des corticoïdes est encore plus net si le traitement est plus prolongé même à faible dose. Par contre, l'injection d'une dose même importante de cortisone n'est pas suivie de modification de la réponse en GH après hypoglycémie lorsque celle-ci est pratiquée dans un court délai après l'injection.

- Pour Nagakawa, (126-127), un traitement par la dexamethasone diminue à la fois la réponse en GH et en ACTH après hypoglycémie, cette diminution dépendant de l'intensité et de la durée du traitement corticoïde.

- Par contre, Morris, (121), n'obtient pas de modifications significatives de la réponse hormonale après hypoglycémie chez l'enfant asthmatique traité par corticothérapie

#### - Essai d'interprétation

- La suppression de l'hypoglycémie ne peut être retenue puisque l'on a une diminution de la réponse hormonale, même lorsque la chute de la glycémie est satisfaisante, sous corticothérapie.

- Fraser, ( 58 ), élimine l'hypothèse d'une hypoglycémie intracellulaire moindre sous corticoïdes puisque l'on observe, lors des traitements corticoïdes, les mêmes phénomènes d'hypoglycémie que chez le sujet normal.



Cet auteur évoque plus l'action des corticoïdes sur un centre hypothalamique, analogue au phénomène d'"hormonal overlap" décrit en 1960 par Van Wyk et coll ( 170 ).

- Ce mode d'action diencéphalique est également démontré par des expériences in vitro.

En effet, Pecile et Müller (138) ont démontré que l'action suppressive de la cortisone, sur la sécrétion de GH, n'est pas due à un défaut de sécrétion par l'hypophyse mais à un défaut de sécrétion du "releasing" facteur.

En effet, le défaut de sécrétion de GH, en réponse à l'hypoglycémie, chez le rat traité par les corticoïdes, s'accompagne d'une diminution de l'activité "releasing factor" dans l'hypothalamus.

Donc, action suppressive des corticoïdes à la fois sur la sécrétion de GH et d'ACTH, en réponse à l'hypoglycémie, par un mécanisme central diencéphalique

b) L'effet de l'administration de GH sur la réponse en GH et en cortisol à l'hypoglycémie chez le sujet normal

- Une étude réalisée par Abrams et coll. ( 2 ) , a montré que l'administration de GH exogène provoque une diminution significative de l'augmentation de GH sous hypoglycémie (pic de  $4,6 \pm 1,3$  ng/ml contre  $10,4 \pm 1,9$  ng/ml) chez le sujet témoin.

- La glycémie de base est inchangée, alors qu'existe une certaine insulino résistance. Mais, pour une baisse équivalente de la glycémie, l'élévation du cortisol plasmatique sous hypoglycémie est semblable à celle observée chez les témoins.

- Pour l'auteur, il s'agit d'un mécanisme d'action central, GH exerçant un auto feed back dans la modulation de sa sécrétion.





c) L'effet des hormones sexuelles sur la réponse hormonale à l'hypoglycémie

- Comme on l'a vu ( 54 ), les oestrogènes semblent, chez la femme, favoriser la réactivité diencéphalique, en ce qui concerne la réponse de GH aux tests de stimulation. De même, la réponse de GH à l'hypoglycémie augmente, chez l'homme traité par les oestrogènes, par un mécanisme d'action central semble-t-il.

- Plonk et coll. , (142), ont étudié l'effet des traitements oestroprogestatifs sur la réponse en cortisol à l'hypoglycémie.

Pour ces auteurs, le niveau de la cortisolémie de base étant plus élevé chez le sujet traité par oestroprogestatifs que chez le sujet normal (28 mg/100ml au lieu de  $12 \pm 2,1$  mg/100ml), le pourcentage d'augmentation de la cortisolémie est plus faible.

- Les androgènes majorent également la réponse de GH à l'hypoglycémie. Illig et coll. , ( 84 ), ont montré que l'injection de testostérone chez des malades anorchides ou présentant une puberté différée produisait une élévation de la réponse GH à l'hypoglycémie. Pour certains l'effet facilitant de la testostérone sur la sécrétion de GH expliquerait l'accélération de la croissance de la puberté (Penny : 140 ).

En ce qui nous concerne

Si nous ne sommes pas en mesure d'apporter des résultats personnels concernant ces phénomènes d'interrelations hormonales, nous pouvons toutefois signaler que chez un de nos témoins (n°9), le taux de GH de base était élevé. L'élévation de GH sous hypoglycémie est cependant de +7 (15 à 22), tandis que l'élévation du cortisol se trouve être dans les limites inférieures de la normale (6 à 11).



6) Autres facteurs susceptibles de modifier la réponse somatotrope et corticotrope à l'hypoglycémie

a) Les phénomènes de stress

- La mise en place d'un trocart, au début de l'épreuve, peut fausser les résultats du test en donnant de faux résultats négatifs du fait de l'augmentation de GH initiale, due aux phénomènes de stress. C'est pourquoi de nombreux auteurs proposent de mettre le trocart en place une demi-heure avant le début du test.
- De même Greenwood, ( 72 ), émis l'hypothèse que les modifications hormonales, observées sous hypoglycémie insulinique, sont dues aux phénomènes de stress consécutifs aux modalités pratiques du test (mise en place du trocart..)

b) Le rôle des médicaments sur la réponse hormonale à l'hypoglycémie

De nombreuses drogues peuvent modifier la réponse hormonale à l'hypoglycémie par mécanisme d'action diencéphalique en modifiant, pour la plupart, le stock de mono amines cérébrales.

- Les barbituriques

Abrams, ( 1 ), a montré que le phénobarbital diminue la réponse hormonale à l'hypoglycémie (en réalisant des travaux chez l'animal anesthésié).

- Les  $\beta$  bloquants

Au contraire, par leur action centrale sur les catécholamines cérébrales, augmentent la réponse GH à l'hypoglycémie.

- De nombreux médicaments enfin, employés à visée psychotrope, modifient la réponse hormonale à l'hypoglycémie (IMAO, antiparkinsoniens)

- Signalons enfin que Cassano a montré que l'alcool inhibe la réponse GH à l'hypoglycémie (23b).



## C. Critiques des différents modes d'expression des résultats

### 1) Comparaison de nos résultats avec ceux retrouvés dans la littérature

La méthode simple qui consiste à calculer les moyennes des résultats des glycémies, de GH, de l'ACTH et du cortisol à chaque temps, pour la population témoin, et pour chaque population pathologique est très souvent utilisée (Landon : 102, Franchi mont: 53, Donald M. Cacciari: 21).

Avec les moyennes sont calculés les intervalles de confiance. La plupart des séries publiées font état d'intervalles de confiance larges, qui résultent d'une part de la faible dimension des échantillons considérés, et de la dispersion des valeurs individuelles, surtout pour GH (Job: 88).

Ces résultats sont souvent exprimés sous forme de graphiques comportant la courbe moyenne et les écarts types au-dessous et au-dessus de la moyenne.

Nous comparerons nos résultats ainsi exprimés à deux autres groupes témoins:

#### a) Celui du service du Pr. Mornex (tableau 4, p. 48)

10 témoins âgés de 19 à 25 ans ont reçu 5 u d'Actrapide par mètre carré. Les prélèvements sont effectués à 0-20-30-45-60 et 120 minutes.

Aux temps communs aux 2 séries, on ne retrouve pas de différences significatives entre les résultats, tant pour les variations de la glycémie que pour celles de GH et du cortisol.

#### b) Les résultats publiés par Cacciari (21) (0,10u/kg - 16 enfants normaux). (Tableau 5, p. 49.)

Les prélèvements ont été effectués à 0-30-60 et 90 minutes. La comparaison des 2 séries fait apparaître quelques différences :

- Glycémie de base plus basse pour la série de Cacciari.
- Elévation de GH moindre ( $12,31 \pm 1,63$  pour Cacciari contre  $25,01 \pm 12,10$  pour notre série). Mais, du fait de la dispersion de nos résultats, la différence n'est pas significative et il s'agit d'enfants.
- L'élévation de cortisol est comparable dans les 2 séries





|             | GLYCEMIE |      |      |      |      |      | GH  |     |      |      |      |       | CORTISOL |      |      |      |  |  |
|-------------|----------|------|------|------|------|------|-----|-----|------|------|------|-------|----------|------|------|------|--|--|
|             | T        | 20   | 30   | 40   | 60   | 120  | T   | 20  | 30   | 60   | 120  | T     | 20       | 30   | 60   | 120  |  |  |
| 1           | 0,95     | 0,24 | 0,58 | 0,53 | 0,70 | 0,80 | 4   | 11  | 16   | 11   | 13   | 13,4  | 13       | 15,2 | 17   | 13   |  |  |
| 2           | 0,94     | 0,54 | 0,39 | 0,62 | 0,66 | 0,89 | 2   | 2   | 2    | 46   | 21   | 15,6  | 11,6     | 8    | 20   | 15   |  |  |
| 3           | 1,06     | 0,33 | 0,28 | 0,58 | 0,69 | 0,87 | 2   | 2   | 2    | 39   | 36   | 12,6  | 8,8      | 9    | 16,6 | 16,2 |  |  |
| 4           | 0,94     | 0,38 | 0,18 | 0,78 | 0,82 | 1    | 2   | 4   | 6    | 13   | 9    |       |          |      |      |      |  |  |
| 5           | 1,02     | 0,51 | 0,42 | 0,64 | 0,71 | 0,96 | 2   | 2   | 2    | 11   | 10   |       |          |      |      |      |  |  |
| 6           | 0,98     | 0,34 | 0,43 | 0,49 | 0,64 | 0,84 | 4   | 6   | 4    | 5    | 5    |       |          |      |      |      |  |  |
| 7           | 0,99     | 0,44 | 0,36 | 0,44 | 0,65 | 0,93 | 4   | 14  | 25   | 11   | 10   | 18    | 20,8     | 19,2 | 32   | 42   |  |  |
| 8           | 0,96     | 0,43 | 0,34 | 0,55 | 0,64 | 0,98 |     |     |      |      |      | 14    | 5,5      | 20   | 11   | 12   |  |  |
| 9           | 0,98     | 0,35 | 0,52 | 0,58 | 0,59 | 0,92 | 2   | 11  | 8    | 14   |      | 7     |          | 11,2 | 26,4 |      |  |  |
| 10          | 0,98     | 0,64 | 0,57 | 0,78 | 0,91 | 1,02 | 2   | 2   | 17   | 17   |      | 8,6   | 12       | 20,8 | 22,6 |      |  |  |
| m           | 0,98     | 0,42 | 0,41 | 0,59 | 0,70 | 0,92 | 3,8 | 4,9 | 10,2 | 17,2 | 14,5 | 12,45 | 12,9     | 14,4 | 20,1 | 22,6 |  |  |
| erreur type | 0,02     | 0,08 | 0,09 | 0,07 | 0,06 | 0,09 | 2,6 | 3,1 | 6,1  | 11,6 | 8,2  | 4,42  | 4,3      | 7,2  | 7,7  | 20,6 |  |  |

Tableau 4



Cacciari 1975 (21)

0,10 u/kg chez 16 enfants normaux

|          | 0                                                   | 30                                                    | 60                                                    | 90                                                   |
|----------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Glycémie | $\begin{array}{r} + 76,12 \\ - 1,51 \end{array}$    | $\begin{array}{r} + 35,62 \\ - 1,18 \end{array}$      | $\begin{array}{r} + 58,06 \\ - 2,12 \end{array}$      | $\begin{array}{r} + 71,31 \\ - 2,18 \end{array}$     |
| Cortisol | $\begin{array}{r} + 17,26 \\ - 1,98 \end{array}$    | $\begin{array}{r} + 18,26 \\ - 2,09 \end{array}$      | $\begin{array}{r} + 32,06 \\ - 1,95 \end{array}$      | $\begin{array}{r} + 31,65 \\ - 2,09 \end{array}$     |
| ACTH     | $\begin{array}{r} 21,25 \\ + 7,49 \\ - \end{array}$ | $\begin{array}{r} 228,27 \\ + 62,88 \\ - \end{array}$ | $\begin{array}{r} 106,82 \\ + 26,81 \\ - \end{array}$ | $\begin{array}{r} 68,41 \\ + 25,73 \\ - \end{array}$ |
| GH       | $\begin{array}{r} 2,17 \\ + 0,68 \\ - \end{array}$  | $\begin{array}{r} 12,20 \\ + 1,56 \\ - \end{array}$   | $\begin{array}{r} 12,31 \\ + 1,63 \\ - \end{array}$   | $\begin{array}{r} 12,33 \\ + 3,02 \\ - \end{array}$  |

Tableau 5



2) L'expression des résultats est très souvent simplifiée,

ne tenant compte que :

- de la baisse maximale de la glycémie exprimée soit en valeur absolue, soit en pourcentage, par rapport à la glycémie témoin, la réponse hormonale étant exprimée soit par la valeur du pic de GH, d'ACTH ou de cortisol, soit par l'augmentation en valeur absolue (pic maximum moins taux de base).

- Pour la glycémie

L'emploi du chiffre minimum de glycémie obtenue après insuline ne tient pas compte de la valeur initiale. On lui préfère très souvent l'emploi du pourcentage de chute de la glycémie. Les résultats retrouvés dans la littérature sont sensiblement comparables aux nôtres:

- chez nos témoins le pourcentage de chute de la glycémie varie de 46 à 72% (minimum variant de  $0,39 \pm 0,086$ ).

- pour Bethge, ( 12 ), avec 0,15 u/kg, la chute de la glycémie est de  $61 \pm 1,16$  mg/100ml.

- pour Donald, ( 37 ), avec 0,15 u/kg, la glycémie doit être inférieure à 0,40 g/litre.

- pour Fitoussi Mornex, ( 46 ): 5 u/m<sup>2</sup>, la baisse de la glycémie doit être de 50%.

- de même pour Bertrand ( 10 ), nécessité d'une baisse de 50% de la glycémie.

- Pour la réponse hormonale

L'emploi du pic maximum obtenu ne tient pas compte de la valeur de départ, alors que l'emploi du maximum d'augmentation en tient compte. Cependant, l'appréciation d'une réponse hormonale portant sur l'ensemble des courbes établies après insuline comporte statistiquement moins souvent de risques d'erreur qu'une appréciation portant seulement sur la valeur maximum :

Ici aussi les résultats retrouvés dans la littérature ne sont pas sensiblement différents des nôtres :

Nos résultats

Pic GH =  $28,09 \pm 18,86$  mg/100ml - soit une augmentation variant de  $25,19 \pm 18,86$  (erreur type à la moyenne 10,89)





Pic cortisol =  $22,24 \pm 6,71$  mg/100ml - soit une augmentation variant de  $13,24 \pm 6,98$  (erreur type à la moyenne 3,79)

- pour Fitoussi-Mornex (47)

Le cortisol passe de  $9,9 \pm 1,1$  à  $20,5 \pm 2,7$  mg/100ml

GH passe de  $2,2 \pm$  à  $18$  ng/ml  $\pm 3,4$

- pour Bethge, ( 12 ), avec 0,15 u/kg :

L'élévation du cortisol en valeur absolue est de  $13,1 \pm 3,5$ , ce qui est très comparable à nos résultats.

La réponse hormonale est considérée comme significative à partir de chiffres variables selon les auteurs, l'augmentation de GH variant de 3,65 nanog/ml pour Job ( 88 ) à 17 nanog/ml (Parker: 136) avec 0,15 u d'insuline/kg.

De même, l'élévation de cortisol varie de +5 pour Carrol (23) à + 15 microg. pour 100ml pour Bertrand ( 10 ).

On remarque donc l'extrême variabilité des résultats considérés comme normaux selon les séries témoins, ceci avec des doses d'insuline variant de 0,10 à 0,15 u/kg. Nos résultats entrent donc dans les normes admises.

3) D'autres modes d'expression des résultats, plus complexes, ont été utilisés

Ce sont :

a) L'utilisation de "l'indice de recouvrement" pour la glycémie

Cette valeur tient compte de la glycémie de base d'une part et, d'autre part, de la cinétique de son retour au niveau initial. Cette méthode était très employée lorsque ce test se réduisait à une étude de la "sensibilité" à l'insuline sans que soient effectués les dosages hormonaux (Fraser : 56-57).

La valeur moyenne retrouvée avec notre groupe témoin (279) n'est pas sensiblement différente de celle trouvée par Greenwood (71)

$253 \pm 32$  (0,10 u/kg). Par contre, elle est différente de celle de Donald (37) (0,15 u/kg)  $198 \pm 11$ .

b) Le calcul des surfaces

Plusieurs auteurs, Abrams (1), Greenwood (71), Donald (37)

Cacciari ( 21 ), ont calculé les intégrales des courbes obtenues tant pour la chute de la glycémie, que pour la réponse hormonale (les intégrales étant calculées soit à partir du temps 0, soit à partir du moment où débutent la baisse glycémique ou l'élévation hormonale).



Ces méthodes de calcul de surfaces permettent de réduire à un seul chiffre l'expression des résultats pour chaque variable. Elles exprimeraient également la quantité d'hormone secrétée en réponse à l'injection d'insuline.

Elles sont aussi utilisées pour calculer les corrélations existant entre la baisse de la glycémie et l'élévation hormonale.

En réalité, le calcul des surfaces est peu satisfaisant, essentiellement pour deux raisons :

- Le chiffre de base n'est pas nul et, au temps 120, on ne retrouve pas le niveau initial ce qui fait qu'une même surface peut exprimer soit une baisse importante et rapide de la glycémie avec retour au niveau initial, soit au contraire une baisse peu importante avec retour très lent à la normale (le même raisonnement pouvant être tenu pour l'élévation hormonale).
- D'autre part, dans les conditions habituelles du test, du fait du mode discontinu des prélèvements de telles méthodes de calcul sont peu satisfaisantes.

Nos résultats ne sont absolument pas comparables à ceux de la littérature (Donald :37 ) à cause d'un mode d'expression différent.

Nous n'avons, en outre, pas retrouvé de corrélations entre baisse glycémique et élévation GH et cortisol par cette méthode, alors que Greenwood ( 71 ) avait, par le calcul des surfaces, retrouvé une certaine corrélation entre baisse glycémique, élévation GH et cortisol, et dose d'insuline

c) Enfin Job (88) exprime les résultats en logarithmes des courbes des réponses obtenant ainsi une distribution gaussienne des réponses en GH aux différents temps de l'épreuve. L'analyse des résultats exprimés en logarithmes donnerait une meilleure approximation pour la comparaison des résultats de l'hypoglycémie entre différentes populations testées, et avec d'autres épreuves.

Nous n'avons pas utilisé ce mode d'expression des résultats.





#### 4) L'étude cinétique des résultats

Les résultats de la littérature sont relativement homogènes :

- La baisse de la glycémie se retrouve entre 15 et 30 minutes (Donald : 37 ).
- L'élévation de l'ACTH est maximale à 45 minutes ( 37 ).
- L'élévation du cortisol a lieu entre 60 et 120 minutes (60 pour Fitoussi Mornex : 46 ).
- De même, l'élévation de GH a lieu entre 60 et 120 minutes, parfois plus précoce (dès la 30e minute), parfois plus tardive (180 minutes pour Bertrand ( 10 ).

Il est certain que quelle que soit la série considérée, le caractère discontinu des prélèvements ne permet pas de saisir le moment précis de l'élévation hormonale alors que le minimum de la glycémie est constamment atteint à 30 minutes.

Ici encore, nos résultats sont bien comparables puisque nous retrouvons le minimum glycémique à 30 minutes , le moment de l'élévation hormonale étant plus variable (le plus souvent à 60 minutes).

#### 5) L'étude des corrélations entre baisse glycémique et élévation hormonale

Nous rappelons d'abord que nous n'avons retrouvé aucune corrélation significative entre baisse glycémique et élévation hormonale quel que soit le mode de calcul utilisé (les coefficients de corrélation les meilleurs étant obtenus entre baisse glycémique et élévation de GH, ce qui surprend étant donné la dispersion des résultats de GH).

Certains auteurs arrivent à des conclusions analogues (Bertrand: 10 pour glycémie et GH).

D'autres, au contraire, font état d'un certain degré de corrélations entre baisse glycémique et élévation hormonale (Greenwood: 71 exprimant les résultats en surface).

De toute façon, il ne s'agit jamais de corrélations directes.





### En conclusion

Parmi les différents modes d'expression des résultats que nous avons analysés, nous avons choisi de définir la réponse normale à l'hypoglycémie par :

- La chute glycémique exprimée en pourcentage. L'hypoglycémie, pour être efficace, doit atteindre au minimum 46% de son niveau initial à la 30e minute.
- L'élévation de GH doit être au minimum de 6,5 ng/ml entre la 30e et la 90e minute.
- L'élévation du cortisol doit être de 6 microg/100ml entre la 60e et la 90e minute

Ceci pour 5 unités d'insuline par mètre carré de surface corporelle

Ce mode d'expression des résultats, s'il n'est pas le plus précis, nous a semblé le plus maniable. En particulier, il permet de définir trois types de réponses :

- Réponse nulle , pas d'élévation hormonale
- Réponse faible
  - . réponse en GH comprise entre 2 et 6,5 ng/ml
  - . réponse en cortisol comprise entre 2 et 6 µg/100ml
  - . réponse normale

Ces résultats sont compatibles avec la plupart des données de la littérature.

Nous insistons sur l'extrême dispersion de nos résultats, surtout en ce qui concerne la réponse en hormone de croissance.



## Le TEST à L'INSULINE en PATHOLOGIE

### I. Les Insuffisances Antéhypophysaires

A. Résultats de la littérature en cas d'hypopituitarisme quelle qu'en soit l'étiologie

B. Nos résultats

1) Etude des résultats concernant les moyennes calculées temps par temps

2) Etude détaillée des résultats

3) Conclusion

### II. Les Retards de Croissance

A. Résultats de la littérature

B. Nos résultats

### III. Les Tumeurs Hypophysaires et Diencephaliques

A. Données de la littérature

1) L'acromégalie

2) Les tumeurs à prolactine

B. Nos résultats

1) Adénome chomophobe

2) Craniopharyngiome

3) Acromégalie

4) Tumeurs à prolactine

### IV. Les Hypogonadismes

A. Données de la littérature

B. Nos résultats



V. En Pathologie Extrahypophysaire

A. Données de la littérature

- 1) En pathologie surrénalienne
- 2) En pathologie thyroïdienne

B. Nos résultats





## I. INSUFFISANCES ANTEHYPOPHYSAIRES

### A. Résultats de la littérature

Landon (102), Donald (37) et Job (87) ont étudié les résultats du test à l'insuline dans l'insuffisance antéhypophysaire quelle qu'en soit l'étiologie (maladie de Sheehan, hypofonctionnement hypothalamique, adénome chromophobe ou craniopharyngiome).

Les résultats exposés par ces auteurs sont assez concordants.

#### a) A jeun

Les glycémies de base, les taux de cortisol et d'ACTH ne sont pas significativement différents des témoins, les taux de GH étant soit normaux, soit bas.

#### b) Après insuline

La dose utilisée est 0,10 u/kg.

Pour Landon, si la glycémie ne chute pas à un taux inférieur à celui des témoins ( $36 \pm 8,3$  mg/100ml), la remontée de la glycémie exprimée par l'indice de recouvrement est plus faible ( $217 \pm 34$  dans les insuffisances antéhypophysaires, 197 chez le sujet normal).

La réponse en cortisol est variable, soit normale, soit basse. Par contre, pour cet auteur, la réponse en GH est constamment basse.

L'auteur ne retrouve pas de corrélations entre la baisse de la glycémie ou l'indice de recouvrement, et les taux de GH et de cortisol après hypoglycémie. Par contre, il retrouve une corrélation entre la cortisolémie de base et la réponse glycémique à l'insuline.

Pour Donald, l'indice de recouvrement de la glycémie est inférieur à celui des témoins.

De même, la réponse en ACTH après l'hypoglycémie est diminuée de moitié par rapport à celle des témoins (aux temps 45 et 60 minutes).

Les cortisolémies à 90 minutes sont inférieures à la moitié des cortisolémies témoins.

L'auteur a comparé la moyenne des réponses en ACTH à 45 minutes, et la moyenne des réponses en cortisol à 90 minutes par rapport aux résultats obtenus chez des sujets témoins.



Les différences de réponses sont hautement significatives, que les résultats soient exprimés en valeur absolue d'augmentation de l'ACTH et du cortisol ou par les surfaces.

La différence est la plus significative lorsque les résultats sont exprimés par les valeurs absolues d'augmentation de l'ACTH et du cortisol, ce qui prouve l'intérêt de ce mode d'expression des résultats.

Pour Job - L'auteur a étudié la réponse glycémique, et la réponse en GH, à l'injection d'insuline dans des hypopituitarismes non tumoraux.

La chute de la glycémie n'est pas significativement différente des témoins entre 0 et 30 minutes. Par contre, les glycémies sont significativement différentes aux temps 60 et 90.

L'auteur souligne donc que ni la glycémie à jeun, ni l'importance de la chute glycémique ne permet d'individualiser les hypopituitarismes. Par contre, la lenteur de la remontée de la glycémie est un argument valable en faveur d'une insuffisance antéhypophysaire.

La réponse somatotrope est significativement plus faible en cas d'insuffisance antéhypophysaire, et l'analyse des résultats temps par temps montre que ceux-ci sont plus significatifs lorsque l'on compare l'ensemble des courbes de STH aux courbes témoins.

#### En conclusion

Les résultats de l'hypoglycémie insulinique dans l'insuffisance antéhypophysaire montrent que :

- Les glycémies de base sont identiques à celles des témoins.
- La chute de la glycémie n'est pas significativement différente de celle des témoins.

Mais le retour de la glycémie à la normale est plus lent

Les réponses en GH sont toujours plus basses, tandis que les réponses en ACTH et cortisol sont souvent plus basses

Pour Landon, une élévation normale de GH sous hypoglycémie permet d'éliminer le diagnostic d'hypopituitarisme (sauf en cas de déficit isolé en GH), en cas d'insuffisance antéhypophysaire, le défaut de réponse en GH précédant les anomalies des hormones corticotrope, thyrotrope ou de l'ADH.



Pour le même auteur, l'étude de la cortisolémie sous hypoglycémie a moins d'intérêt diagnostique mais elle permet de déterminer, lors que le test est pratiqué après une intervention, la nécessité, ou non, d'une thérapeutique substitutive. Ainsi, une cortisolémie de base normale, associée à une absence de réponse à l'hypoglycémie, révèle l'existence d'une insuffisance diencéphalique "de réserve".





## B. Nos résultats (p. 61)

Nous avons classé dans ce groupe 7 insuffisances antéhypophysaires d'origine non tumorale, 4 étant sous cortico-thérapie.

### 1) Etude des résultats concernant les moyennes calculées temps par temps

#### Les glycémies après insuline

Les glycémies à 30 minutes sont plus basses mais la différence avec le groupe témoin n'est pas significative ( $0,32 \pm 10$  mg/100ml et  $0,39 \pm 0,08$  mg/100ml chez les témoins). Les glycémies à 60, 90 et 120 minutes sont, par contre, significativement plus basses que chez les témoins.

#### GH

Dans les 7 cas étudiés, il n'existe aucune sortie de GH sous hypoglycémie.

#### Cortisol

Enfin, la valeur élevée de la moyenne des cortisolémies témoins s'explique par la thérapeutique substitutive suivie par 4 malades.

### 2) Etude détaillée des résultats

#### GH

Il existe donc une absence de réponse dans 6 cas sur 7. Dans un seul cas, on constate une sortie retardée (à 120 minutes) de l'hormone, sortie d'ailleurs insuffisante (2 à 6 nanog/ ml).

#### Cortisol

Dans 2 cas sur 7, aucune réponse en cortisol n'est notée. Dans deux autres cas, il existe une réponse faible (+4), ces deux cas étant sous cortico-thérapie.

### 3) Conclusion

Ces résultats confirment donc :

- L'augmentation de la sensibilité à l'insuline des insuffisances antéhypophysaires. Sensibilité qui se traduit, non pas par une chute plus importante de la glycémie mais, par un retour plus lent à la normale
- D'autre part, ils mettent l'accent sur la constance de l'insuffisance de sortie de GH sous hypoglycémie, alors qu'une réponse corticotrope peut persister même sous cortico-thérapie.



Insuffisances Antéhypophysaires (7 cas)

|             | GLYCEMIE |      |      |      |      | GH  |     |     |     |     | ACTH - CORTISOL |            |            |            |            |
|-------------|----------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----------------|------------|------------|------------|------------|
|             | T        | 30   | 60   | 90   | 120  | T   | 30  | 60  | 90  | 120 | T               | 30         | 60         | 90         | 120        |
| TAG 1 *     | 0,86     | 0,26 | 0,37 | 0,50 | 0,65 | <2  | <2  | <2  | <2  | <2  | 19              | 19         | 14         | 14         | 11         |
| COM 2       | 0,93     | 0,34 | 0,62 | 0,62 | 0,72 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 |                 |            |            |            |            |
| BOY 3       | 0,94     | 0,58 | 0,74 | 0,90 | 1,08 | <2  | <2  | <2  | <2  | <2  | 8,87            | 5,60       | 7,31       | 8,87       | 6,5        |
| TAF 4 *     | 0,82     | 0,29 | 0,61 | 0,66 | 0,74 | 4   | 2   | 2   | 2   | 3   | 11              | 12         | 12         | 16         | -          |
| GEN 5       | 0,60     | 0,20 | 0,31 | 0,50 | 0,54 | <2  | <2  | <2  | <2  | 6   | 50              | 50         | 50         | 25         | 50         |
| PIC 6 *     | 0,72     | 0,28 | 0,34 | 0,46 | 0,54 | <2  | <2  | <2  | <2  | <2  |                 |            |            |            |            |
| DEV 7 *     | 0,76     | 0,38 | 0,34 | 0,46 | 0,56 | <2  | <2  | <2  | <2  | <2  | 74<br>12,6      | 62<br>11,7 | 80<br>16,2 | 68<br>14,1 | 44<br>12,6 |
| m           | 0,80     | 0,32 | 0,48 | 0,58 | 0,69 |     |     |     |     |     | 12,86           | 12,07      | 12,37      | 13,24      | 10,03      |
| erreur type | 0,11     | 0,11 | 0,15 | 0,14 | 0,17 |     |     |     |     |     | 4,36            | 5,47       | 3,78       | 3,05       | 3,16       |

\* Traitement corticoïde

Tableau 6



## II. LES RETARDS DE CROISSANCE

### A. Résultats de la littérature

L'analyse de la littérature montre que les résultats du test sont différents selon l'étiologie des retards de croissance.

Job (87) propose la classification suivante :

- Retard de croissance avec atteinte anatomique diencéphalique (craniopharyngiome ou autre atteinte entraînant une insuffisance antéhypophysaire globale).
- Retard de croissance avec hypopituitarisme dissocié (une seule ou deux stimulines hypophysaires sont anormalement basses).
- Retard de croissance avec, ou sans, dysmorphie ne relevant d'aucune cause endocrinienne, métabolique, viscérale ou génétique décelable : nanisme essentiel.

Lawrence (104) ajoute un autre groupe : les croissances tardives "constitutional delay in growth" dont le diagnostic clinique, avec les nanismes essentiels, est difficile.

Les auteurs étudient l'aspect qualitatif du test (réponse ou non réponse) et essaient de définir des anomalies quantitatives permettant de préciser l'étiologie des retards de croissance.

a) A jeun - Le taux de GH est chez l'enfant plus élevé que chez l'adulte (5,85 ng/ml) (87).

D'autre part, on constate fréquemment chez l'enfant, des taux de GH de départ élevés du fait du stress, ce qui peut donner des réponses faussement négatives.

b) Après insuline - Le test est généralement pratiqué avec 0,1 u d'insuline/kg, moins en cas d'hypopituitarisme clinique, plus en cas de non réponse avec la dose standard.

Dans les nanismes par insuffisance antéhypophysaire globale, l'absence de réponse en GH est complète et constante (87 - 104).

Dans les insuffisances staturales avec hypopituitarisme partiel, les résultats sont variables. Ainsi, Job sur 7 cas en trouve 2 dont le taux de GH est constamment bas et ne s'élève pas sous hypoglycémie. --





Par contre dans 5 cas les taux de base de GH sont normaux mais ne s'élèvent pas sous hypoglycémie (élévation inférieure à 3 ng/ml).

L'absence d'élévation de GH à partir de taux de base normaux permet à Job de définir l'insuffisance somatotrope partielle.

Dans les insuffisances staturales essentielles, les valeurs obtenues au cours de l'épreuve sont identiques à celles obtenues chez l'enfant normal.

Frohman (59) met l'accent sur l'aspect non homogène des retards de croissance essentiels puisqu'il obtient soit une réponse sub normale à l'hypoglycémie, soit une absence totale de réponse, soit une réponse retardée. L'auteur définit ce groupe par l'absence de signes cliniques d'insuffisance antéhypophysaire, et par un taux de GH de base inférieur à 6 ng/ml, ne dépassant pas 9 ng/ml sous stimulation.

Enfin, Schimpff (157) a étudié les déficits en GH au cours des retards de croissance par différents tests de stimulation. Il obtient les résultats suivants:

- Lors d'une épreuve de stimulation, seul un pic au moins égal à 11 ng/ml autorise à écarter un déficit en GH.
- D'autre part, en couplant arginine et insuline, et en comparant les moyennes des pics de GH, l'auteur affirme qu'au dessous de 3,65 ng/ml se situent 95% des sujets présentant un déficit total en GH, tandis qu'au dessus de 9 ng/ml se placent 95% des sujets normaux. Les valeurs situées entre ces deux zones posent le problème de déficits partiels.

#### En conclusion

Bien que les résultats exprimés par les différents auteurs soient légèrement différents, ils arrivent aux conclusions suivantes :

- Absence de réponse en GH dans les retards de croissance par lésions anatomiques diencéphaliques.
- Réponse moindre, retardée ou nulle dans les insuffisances somatotropes dissociées ou partielles.
- Réponse normale dans les retards de croissance idiopathiques.



B. Nos résultats (p. 66)

21 sujets présentant des retards de croissance, soit isolés soit associés à un retard pubertaire d'étiologie non tumorale, ont subi le test.

1) Etude des moyennes - Comparaison des résultats avec le groupe témoin

Glycémie - La réponse glycémique est identique à celle des témoins.

GH - La réponse somatotrope est significativement plus faible mais non retardée.

Cortisol - La réponse en cortisol est identique à celle des témoins.

Il n'existe aucune corrélation entre la baisse glycémique et l'élévation de GH ou du cortisol :

Glycémie - GH       $r = 0,1919$

Glycémie - cortisol       $r = 0,273$

2) Etude détaillée des résultats

Glycémie - Dans 6 cas, la chute de la glycémie est insuffisante, celle-ci restant au dessus de 0,55 gr/litre.

Dans 5 cas sur 21, le minimum de la glycémie est à 60 minutes (la dose utilisée étant de 5 unités par mètre carré).

Nous avons été surpris par le nombre élevé de baisses insuffisantes de la glycémie, bien que la dose utilisée (5u/m<sup>2</sup>) soit proportionnellement plus élevée que la dose injectée chez l'adulte ou l'obèse par rapport aux doses calculées par kilo de poids. Il semble que, chez l'enfant, l'hypoglycémie soit plus précoce d'où l'intérêt de pratiquer des prélèvements rapprochés entre 0 et 30 minutes.

La réponse GH - Dans 8 cas sur 21, on retrouve une absence de réponse de GH correspondant avec une baisse insuffisante de la glycémie à 30 minutes dans 2 cas. Dans 2 cas, le taux de GH de base est plus élevé que sous hypoglycémie.

Lorsqu'il y a une réponse de GH, la chronologie est la suivante :

- 5 réponses à 60 minutes
- 3 réponses à 30 minutes
- 2 réponses à 90 minutes
- 1 réponse à 120 minutes

Les réponses retardées sont donc plus fréquentes que dans le groupe témoin.



La réponse en cortisol - On retrouve 3 absences de réponse correspondant dans 2 cas avec une baisse insuffisante de la glycémie à 30 minutes associée à une non réponse en GH. Dans 1 cas, le taux de cortisol de départ est élevé.

Dans 1 cas, la réponse en cortisol est faible ( 6 → 8).

Enfin, l'ACTH sous hypoglycémie a été dosée dans 3 cas : 2 bonnes réponses, une réponse faible.

En ce qui concerne la chronologie de la réponse :

- Une réponse à 30 minutes
- 3 réponses à 90 minutes
- 15 réponses à 60 minutes

#### En conclusion

L'étude de notre série composée uniquement de retard de croissance idiopathique montre que ce groupe est hétérogène.

La réponse en GH n'existe que dans un cas sur trois, les réponses retardées étant plus fréquentes que chez les témoins.

La réponse corticotrope est, par contre, normale.





|             | T     | 30   | 60   | 90   | 120  | T    | 30   | 60   | 90   | 120  | T            | 30          | 60         | 90         | 120        |
|-------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------------|-------------|------------|------------|------------|
| VIL 1       | 0,86  | 0,42 | 0,48 | 0,64 | 0,73 | <2   | 36   | 19   | 11   | 4    | 5,1          | 5,2         | 23,6       | 15         | 9,6        |
| LAV 2       | 0,91  | 0,84 | 0,65 | 0,70 | 0,75 | <2   | <2   | <2   | <2   | <2   | 8,6          | 15          | 21,4       | 17,2       | 12,8       |
| FRE 3       | 1     | 0,65 | 0,95 | 1,12 | 1,04 | <2   | <2   | <2   | <2   | <2   | 14           | 9,2         | 7,6        | 5,8        | 5,4        |
| FRE 3bis    | 0,93  | 0,28 | 0,53 | 0,72 | 0,75 | <2   | <2   | <2   | <2   | <2   | 16,3         | 17,3        | 22         | 16         | -          |
| FER 4       | 1,18  | 0,68 | 0,94 | 0,68 | 1,14 | 2    | 22   | 6    | 17   | 3    | 15,4<br>13,6 | 160<br>11,4 | 130<br>9,2 | 144<br>7,4 | 144<br>6,4 |
| MAR 5       | 0,89  | 0,57 | 0,88 | 0,85 | 0,82 | 4    | 11   | 8    | 2,5  | 2    | 8,8          | 18          | 25,2       | 9,4        | 5,4        |
| CHA 6       | 1,04  | 0,42 | 0,44 | 0,56 | 0,58 | <2   | 3    | 2    | 3    | 6    | 4            | 10,6        | 20,6       | 24,6       | 25,2       |
| TAI 7       | 1,04  | 0,70 | 0,80 | -    | 1,20 |      |      |      |      |      | 5,75         | 7           | 16,2       | -          | 12,7       |
| PRO 8       | 1,06  | 0,46 | 0,44 | 0,56 | 0,78 | <2   | <2   | 7    | 15   | 7    | 11           | 13          | 19         | 19         | 21         |
| ARA 9       | 1,06  | 0,52 | 0,70 | 0,98 | 0,98 | <2   | <2   | 36   | 33   | 21   | 6            | 6           | 8          | 5          | -          |
| FAR 10      | 0,93  | 0,48 | 0,32 | 0,51 | 0,50 | 2,5  | 1,7  | 0,9  | 1,4  | 0,85 | 6            | 33          | 16,8       | 16,2       | 13,5       |
| MAR 11      | 0,84  | 0,45 | -    | 0,30 | 0,48 | 0,6  | 6    | 18,5 | 17   | 19,5 | 14,1         | 19,2        | 26,7       | 27,9       | 28,2       |
| DUC 12      | 0,95  | 0,46 | 0,68 | 0,82 | 0,95 | 6    | 3    | 3    | 4    | 3    | 12,25        | 8           | 19,5       | 15,6       | 13         |
| CLA 13      | 0,74  | 0,44 | 0,49 | 0,57 | 0,69 |      |      |      |      |      | 12           | 16,2        | 24         | 11,4       | 8,4        |
| MON 14      | 0,92  | 0,20 | 0,40 | 0,63 | 0,71 | 0,6  | 0,6  | 0,6  | 0,6  | 0,6  | 0,9          | 1,2         | 7,5        | 6,3        | 3,6        |
| ALB 15      | 0,72  | 0,66 | 0,42 | 0,52 | 0,58 | 7    | 3    | 6    | 10   | 6    | 6            | 14          | 18         | 20         | 13         |
| DEN 16      | 0,86  | 0,50 | 0,80 | 0,74 | 0,80 | <2   | 7    | 14   | 10   | 5    | 6            | 10          | 18         | 12         | 9          |
| FAY 17      | 0,77  | 0,55 | 0,79 | 0,62 | 0,79 | 17   | 25   | 7    | <2   | 2    | 22           | 24          | 16         | 16         | 16         |
| DOC 18      | 0,95  | 0,46 | 0,68 | 0,92 | 0,95 | 6    | 3    | 3    | 4    | 3    | 11,2         | 8           | 19,2       | 15,6       | 13         |
| BON 19      | 0,96  | 0,47 | 0,47 | 0,53 | 0,83 | 0,7  | 0,7  | 1,4  | 2    | 2    | 5,1          | 9,9         | 15,3       | 15,3       | 11,7       |
| MYS 20      | 0,91  | 0,54 | 0,66 | 0,76 | 0,87 | 2    | 3    | 10   | 3    | 3    | 10<br>11,1   | 142<br>15,9 | 40<br>25,8 | 20<br>22,9 | 20<br>16,8 |
| CAS 21      | 0,98  | 0,55 | 0,80 | 0,83 | 0,90 | 1,2  | 10,5 | 12   | 10,5 | 10   | 32<br>10,5   | 56<br>16,8  | 76<br>19,2 | 42<br>20,4 | 36<br>15,5 |
| m           | 0,93  | 0,51 | 0,63 | 0,69 | 0,81 | 2,88 | 7,02 | 7,87 | 7,40 | 4,99 | 9,5          | 13,13       | 18,12      | 15,17      | 13,01      |
| erreur type | 0,049 | 0,06 | 0,08 | 0,08 | 0,08 | 1,8  | 4,5  | 4,09 | 3,85 | 2,69 | 2,1          | 3,07        | 2,56       | 2,80       | 2,97       |

Tableau 7



### III. LES TUMEURS HYPOPHYSAIRES ET DIENCEPHALIQUES

#### A. Données de la littérature

Les résultats du test concernant les tumeurs non sécrétantes, avec hypopituitarisme, sont étudiés avec les autres insuffisances antéhypophysaires

##### 1) Le test à l'insuline dans l'acromégalie

###### A jeun

- Les glycémies de base sont plus élevées que celles des témoins :  $111 \pm 11,8$  mg/100ml pour Landon (102).
- Les cortisolémies de base sont variables.
- Les taux de GH de base étant plus élevés que chez les témoins :  $7,4 \pm 4,7$  contre  $2,6 \pm 3,9$  (102).

###### Après insuline

- L'insulino résistance, bien connue, de l'acromégalie se traduit par une chute moins importante de la glycémie et par un retour à la normale plus rapide que chez les témoins (Fraser : 57 - 58).

Pour Landon (102), après injection de 0,30 u d'insuline par kilo, l'indice de recouvrement est plus bas par rapport à ce que l'on trouve chez des témoins recevant seulement 0,15 u d'insuline.

- La réponse en cortisol n'est pas significativement modifiée dans l'acromégalie : la moyenne des pics maximums étant de  $25,9 \pm 4,6$  mg/100ml contre  $28,1 \pm 5$  chez le sujet normal (Landon : 102).

Pour le même auteur, la réponse en GH est variable, soit amplifiée, soit absente.

##### 2) Le test à l'insuline dans les adénomes à prolactine

- La réponse corticotrope à l'hypoglycémie est presque toujours normale. D'après D. Pallo, sur 116 malades de la littérature, 3 présentent une insuffisance corticotrope de réserve, et sur 8 malades personnels, 2 ont une absence de réponse à l'hypoglycémie mais avec une baisse insuffisante de la glycémie (135).

- La réponse somatotrope est plus variable. Franchimont (51) et Frantz (55) trouvent des taux de base de GH bas.

Au contraire, Harrel (75) met en évidence une réponse somatotrope explosive.



Pour D. Pallo : à l'état basal, seuls des taux élevés de GH prennent une signification pathologique. Sous stimulation par l'arginine ou l'insuline, les résultats sont variables, la réponse en GH étant soit normale (5 cas sur 14), soit faible (4 cas), soit supérieure à la normale (1 cas), soit nulle (1 cas).

Pour l'auteur, des valeurs augmentées de GH sont en faveur d'adénomes hypophysaires mixtes.

## B. Nos résultats

### 1) Résultats du test à l'insuline dans les adénomes chromophobes (p. 69-70)

#### a) Etude globale des résultats

##### - En préopératoire (4 cas)

Glycémie - Les modifications de la glycémie ne sont pas significativement différentes des témoins bien que la remontée de la glycémie soit plus lente (0,77 au lieu de 0,80 g/litre à 120 minutes chez les témoins).

GH - Les résultats concernant GH sont ici trop discordants pour qu'un calcul de moyenne soit valable.

Cortisol - La réponse en cortisol est plus faible que celle des témoins (11,10 à 60 minutes au lieu de 19,30) mais la différence n'est pas significative.

##### - En post opératoire (5 cas sur 7 sous corticothérapie)

Glycémie - On constate une sensibilité accrue à l'insuline, avec des glycémies à 120 minutes significativement plus basses que celles des témoins ( $0,68 \pm 0,14$  au lieu de  $0,80 \pm 0,07$  g/litre).

GH - Le taux de GH est constamment bas sans aucune modification sous insuline.

Cortisol - La réponse en cortisol n'ayant été dosée que 3 fois, nous n'avons pas réalisé ici de calcul de moyenne.

#### b) Etude détaillée des résultats

##### - En préopératoire

GH - Dans 1 cas, le taux de départ de GH est haut s'élevant sous hypoglycémie (Il s'agit d'un cas de tumeur hypophysaire chez une naine).





|                | GLYCEMIE |       |      |      |      | GH   |      |      |      |      | ACTH - CORTISOL |            |            |            |           |
|----------------|----------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------------|------------|------------|------------|-----------|
|                | T        | 30    | 60   | 90   | 120  | T    | 30   | 60   | 90   | 120  | T               | 30         | 60         | 90         | 120       |
| DEL 7          | 0,90     | 0,20  | 0,54 | 0,74 | 0,88 | 26,5 | 24,5 | 47,5 | 33,5 | 16,5 | 9,9             | 5,4        | 22,8       | 22,8       | 14,7      |
| LEG 8          | 0,75     | 0,41  | 0,56 | 0,64 | 0,66 | 22   | 22   | 22   | 22   | 22   | 0,2             | 0          | 0          | 0          | 0         |
| COU 9          | 0,80     | 0,58  | 0,70 | 0,70 | 0,70 | 1    | 1,8  | 2    | 2    | 1,4  | 1,8             | 1,8        | 4,8        | 4,8        | 3         |
| TEN 10         | 0,91     | 0,34  | 0,79 | 0,84 | 0,85 | 1,2  | 1,2  | 21   | 10,5 | 2,5  | 10<br>7,2       | 10<br>13,3 | 36<br>16,8 | 10<br>13,3 | 10<br>8,7 |
| m              | 0,84     | 0,38  | 0,64 | 0,73 | 0,77 |      |      |      |      |      |                 |            |            |            |           |
| erreur<br>type | 0,03     | 0,057 | 0,05 | 0,04 | 0,05 |      |      |      |      |      |                 |            |            |            |           |

Tableau 8



Adénomes chromophobes

Post opératoire (7 cas)

|             | GLYCEMIE |      |      |      |      | GH |    |    |    |     | ACTH - CORTISOL |     |      |      |      |
|-------------|----------|------|------|------|------|----|----|----|----|-----|-----------------|-----|------|------|------|
|             | T        | 30   | 60   | 90   | 120  | T  | 30 | 60 | 90 | 120 | T               | 30  | 60   | 90   | 120  |
| VIL 1       | 1        | 0,48 | 0,70 | 0,84 | 0,90 | <2 | <2 | <2 | <2 | <2  | 14              | 19  | 20,8 | 14,4 | 14,6 |
| BOU 2*      | 0,77     | 0,43 | 0,52 | 0,57 | 0,63 | <2 | <2 | <2 | <2 | <2  |                 |     |      |      |      |
| DEL 3       | 0,90     | 0,31 | 0,51 | 0,53 | 0,66 | <2 | <2 | <2 | <2 | <2  | 7,2             | 6,8 | 10   | 15,4 | 12,6 |
| GRO 4*      | 0,92     | 0,53 | 0,33 | 0,37 | 0,49 | <2 | <2 | <2 | <2 | <2  |                 |     |      |      |      |
| ROU 5*      | 0,84     | 0,36 | 0,40 | 0,68 | 0,80 | <2 | <2 | <2 | <2 | <2  |                 |     |      |      |      |
| GON 6*      | 0,72     | 0,20 | 0,32 | 0,46 | 0,48 | <2 | <2 | <2 | <2 | <2  |                 |     |      |      |      |
| LEG 8*      | 0,73     | 0,37 | 0,50 | 0,59 | 0,77 | <2 | <2 | <2 | 4  | <2  | 0,8             | 0,2 | 4,8  | 6,7  | 5,9  |
| m           | 0,84     | 0,38 | 0,46 | 0,59 | 0,68 |    |    |    |    |     |                 |     |      |      |      |
| erreur type | 0,06     | 0,06 | 0,08 | 0,10 | 0,10 |    |    |    |    |     |                 |     |      |      |      |

\* Traitement corticoïde

Tableau 9



Dans 2 cas, les taux de base de GH sont bas ne s'élevant pas sous hypoglycémie.

Une réponse normale.

Cortisol - Deux réponses sont négatives, deux sont normales.

- En post opératoire

Glycémie - On note ici aussi la sensibilité accrue à l'insuline avec, dans deux cas, une glycémie à 120 minutes inférieure à 0,50.

GH - Absence de réponse dans 7 cas sur 7.

Cortisol - Dans 2 cas, la réponse sous corticothérapie est normale.

Dans un cas elle est faible et retardée.

On remarque qu'un cas, ayant une réponse en cortisol nulle en préopératoire, a une réponse normale en post opératoire : donc, récupération possible de la fonction corticotrope après intervention.

D'autre part, le test permet de juger d'un éventuel arrêt du traitement substitutif théoriquement possible dans 2 des cas étudiés

En conclusion

Ces résultats sont assez comparables à ceux obtenus dans les insuffisances antéhypophysaires. On constate donc :

- L'augmentation de la sensibilité à l'insuline.
- L'absence constante de réponse somatotrope.
- La réponse corticotrope étant plus variable et permettant de juger de l'utilité de la corticothérapie substitutive.

## 2) Résultats du test dans les craniopharyngiomes (p. 72)

### a) Etude globale des résultats

Etant donné que l'on a étudié deux malades en préopératoire et trois en post opératoire, l'étude de moyenne n'aurait pas d'intérêt.

### b) Etude détaillée des résultats

- En préopératoire (2 cas)

Glycémie - Dans les 2 cas, on note une grande sensibilité à l'insuline avec remontée très lente de la glycémie alors que les minimums atteints ne sont pas différents des témoins.





Préopératoire (2 cas)

|       | GLYCEMIE |      |      |      |      | GH |    |    |    |     | CORTISOL |      |      |      |      |
|-------|----------|------|------|------|------|----|----|----|----|-----|----------|------|------|------|------|
|       | T        | 30   | 60   | 90   | 120  | T  | 30 | 60 | 90 | 120 | T        | 30   | 60   | 90   | 120  |
| GIB 2 | 0,83     | 0,32 | 0,54 | 0,62 | 0,67 | <2 | <2 | <2 | <2 | <2  | 14,3     | 18,5 | 26,3 | 22,7 | 19,6 |
| GOU 4 | 0,77     | 0,32 | 0,41 | 0,54 | 0,60 | <2 | <2 | <2 | <2 | <2  | 9,6      | 17,5 | 21,6 | 17,3 | 14,4 |

Post opératoire (3 cas)

|                    | GLYCEMIE |      |      |      |      | GH  |      |      |     |     | ACTH - CORTISOL |           |           |           |         |
|--------------------|----------|------|------|------|------|-----|------|------|-----|-----|-----------------|-----------|-----------|-----------|---------|
|                    | T        | 30   | 60   | 90   | 120  | T   | 30   | 60   | 90  | 120 | T               | 30        | 60        | 90        | 120     |
| REC 1 <sub>*</sub> | 0,92     | 0,26 | 0,33 | 0,34 | 0,72 | 1   | 1,35 | 1,15 | 0,6 | 0,6 | 13,5            | 7,2       | 9,3       | 6,3       | 7,2     |
| AS 3 <sub>*</sub>  | 1        | 0,55 | 0,80 | 0,89 | 0,97 | <2  | <2   | <2   | <2  | <2  | 17,2            | 16,4      | 20,8      | 12        | 21,4    |
| CAR 5 <sub>*</sub> | 0,84     | 0,45 | 0,52 | 0,52 | 0,64 | 0,6 | 1,15 | 0,6  | 0,6 | 0,6 | 58<br>6,3       | 60<br>8,4 | 34<br>8,7 | 50<br>8,1 | 34<br>6 |

\* Traitement corticoïde

Tableau 10



GH - Dans les 2 cas, les taux de départ de GH sont bas sans modification sous hypoglycémie.

Cortisol - Dans les deux cas, la réponse en cortisol est normale.

- En post opératoire (3 cas)

Les trois explorations ont été pratiquées sous corticothérapie.

Glycémie - La remontée de la glycémie est lente (dans 2 cas sur 3).

GH - Les taux de base de GH sont constamment bas sans modification sous hypoglycémie.

Cortisol - On observe 2 absences de réponse en cortisol et une réponse faible et retardée (passant de 17,2 à 21,4 mg/100ml à 120 minutes).

### En conclusion

On retrouve encore des résultats analogues à ce que l'on a dans l'insuffisance antéhypophysaire. Il semble cependant que la fonction corticotrope soit plus souvent abolie.

### 3) Résultats de l'hypoglycémie dans l'acromégalie (p. 75-76)

#### a) Etude globale des résultats

- En préopératoire

Glycémie - La chute de la glycémie est moins importante chez les acromégales que chez les témoins mais de façon non significative.

Cortisol - La réponse en cortisol est identique à celle des témoins.

GH - Le taux de base d'emblée élevé ne subit pas de modification sous hypoglycémie.

- En post opératoire

Glycémie - On note une plus grande sensibilité à l'insuline avec des glycémies à 120 minutes significativement plus basses que celles des témoins.  
( $0,65 \pm 0,13$  au lieu de  $0,80 \pm 0,075$  g/litre).

Cortisol - La réponse en cortisol est normale en post opératoire (la plupart des malades n'ont pas de traitement substitutif).

GH - La moyenne des valeurs de base passe de 22,6 en préopératoire, à 2,5 en post opératoire mais, on n'observe pas de sortie significative de GH sous hypoglycémie (2,5 — 4,6) ceci expliquant probablement la plus grande



sensibilité à l'insuline que l'on retrouve en post opératoire.

b) Etude détaillée des résultats

- En préopératoire (5 cas)

Glycémie - On observe constamment une chute d'au moins 50% de la glycémie sauf dans un cas.

GH - Dans un cas d'acromégalie ancienne, déjà traitée par radiothérapie, le taux de base de GH est faible (5), ni stimuable, ni freinable.

Dans 3 cas, la réponse en GH est faible et tardive (90 à 120 minutes) par rapport aux taux de base qui sont élevés.

Dans un cas, la réponse en GH est précoce et intense.

ACTH - Dans 2 cas, le dosage d'ACTH sous hypoglycémie a été pratiqué. On observe une réponse nulle, une réponse faible (54 → 66).

Cortisol - L'étude détaillée des résultats montre que l'on a :

- 2 absences de réponse
- 2 réponses normales
- Dans un cas, le cortisol n'a pas été dosé.

Résultats différents de ceux de l'étude globale et qui montrent l'influence de l'hypersecrétion de GH sur la réactivité corticotrope

- En post opératoire (5 cas)

Glycémie - On note la lenteur de la remontée de la glycémie, traduisant la sensibilité à l'insuline en post opératoire.

GH - Le taux de base de GH est constamment bas avec, dans 4 cas, pas de sortie de GH sous hypoglycémie.

Dans un cas, une réponse normale (5 → 14)

Réponse corticotrope - Dans un cas, le dosage d'ACTH sous hypoglycémie montre une bonne sortie de l'hormone (36 → 98)

La réponse en cortisol :

- 3 réponses normales
- 2 réponses insuffisantes





|                | GLYCEMIE |      |      |      |      | GH    |       |       |       |       | ACTH - CORTISOL |          |             |            |            |
|----------------|----------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------|----------|-------------|------------|------------|
|                | T        | 30   | 60   | 90   | 120  | T     | 30    | 60    | 90    | 120   | T               | 30       | 60          | 90         | 120        |
| FON 1          | 0,85     | 0,30 | 0,48 | 0,71 | 0,88 | 5     | 3     | 3     | 4     | 2     | 15              | -        | 28,8        | 33,4       | 29,4       |
| FLA 3          | 0,83     | 0,54 | 0,63 | 0,70 | 0,73 | 29    | 27    | 31    | 33    | 35    | 7,8             | 8,2      | 5,4         | 3,4        | 3          |
| SAL 5          | 0,90     | 0,38 | 0,68 | 0,70 | 0,78 | 36    | 60    | 31    | 32    | 34    | 125<br>7,2      | 150<br>9 | 120<br>13,8 | 135<br>8,4 | 130<br>6,2 |
| BRU 7          | 1,04     | 0,74 | 0,86 | 0,88 | 0,96 | 10    | 10    | 12    | 18    | 13    | 54<br>5,7       | 6,3      | 66<br>5,4   | 6,3        | 60<br>8,1  |
| LOR 8          | 0,98     | 0,44 | 1,09 | 0,91 | 0,88 | 33    | 32    | 34    | 34    | 43    |                 |          |             |            |            |
| $\overline{m}$ | 0,92     | 0,52 | 0,74 | 0,78 | 0,84 | 22,60 | 24,40 | 22,20 | 24,20 | 25,40 | 8,93            | 7,83     | 13,35       | 12,88      | 11,68      |
| erreur<br>type | 0,10     | 0,18 | 0,27 | 0,12 | 0,10 | 16,23 | 25,56 | 15,92 | 15    | 19,72 | 5,75            | 2,55     | 15,32       | 19,10      | 16,60      |

Tableau 11



|                | GLYCEMIE |      |      |      |      | GH   |      |      |      |      | ACTH - CORTISOL |            |            |            |            |
|----------------|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------------|------------|------------|------------|------------|
|                | T        | 30   | 60   | 90   | 120  | T    | 30   | 60   | 90   | 120  | T               | 30         | 60         | 90         | 120        |
| MER2<br>*      | 0,86     | 0,30 | 0,58 | 0,66 | 2    | <2   | <2   | <2   | <2   | <2   | 12              | 12         | 50         | 46         | 36         |
| FLA 3<br>*     | 0,90     | 0,58 | 0,72 | 0,76 | 0,71 | <2   | 5    | <2   | <2   | 5    | 8               | 6          | 6          | 7          | 6          |
| MON 4          | 0,82     | 0,40 | 0,46 | 0,48 | 0,52 | 5    | 4    | 14   | 14   | 14   | 5               | 3          | 14         | 15         | 14         |
| NOM 6          | 0,78     | 0,38 | 0,62 | 0,67 | 0,80 | 3    | 2,5  | 4,4  | <2   | 3    | 36<br>11,7      | 32<br>13,5 | 98<br>21,3 | 66<br>20,1 | 40<br>16,5 |
| MER9           | 0,82     | 0,43 | 0,50 | -    | 0,56 | 2,9  | 3,2  | 2,9  | 3    | 2,8  | 1,8             | 1,8        | 3          | 1,8        | 3          |
| $\overline{m}$ | 0,83     | 0,41 | 0,57 | 0,64 | 0,65 | 2,58 | 3,14 | 4,66 | 4    | 5,16 | 7,70            | 7,26       | 18,86      | 17,97      | 15,10      |
| erreur<br>type | 0,05     | 0,11 | 0,11 | 0,15 | 0,13 | 1,92 | 1,74 | 6,22 | 6,50 | 5,91 | 5,03            | 6,06       | 21,63      | 19,76      | 14,87      |

Tableau 12



## En conclusion

Nos résultats sont ici différents de ceux déjà publiés.

Nous avons surtout noté une certaine insuffisance de la réactivité corticotrope en préopératoire (peut-être à cause des taux élevés de GH).

D'autre part, en post opératoire, alors que la réactivité corticotrope semble se normaliser, nous retiendrons l'absence de stimulation de GH par l'hypoglycémie, et l'augmentation de la sensibilité à l'insuline.

### 4) Résultats du test à l'insuline dans les syndromes aménorrhées galactorrhées (AG)

Nous avons distingués 2 groupes :

- Les adénomes à prolactine et les AG avec hyperprolactinémie non opérés (p78)
- Les adénomes à prolactine en post opératoire (p. 79).

#### a) Etude globale des résultats

La réponse à l'hypoglycémie pour les deux groupes n'est pas significativement différente de celle des sujets témoins.

#### b) Etude détaillée des résultats

##### - En préopératoire

GH - 3 réponses en GH sont nulles sous hypoglycémie. Dans un de ces cas le taux de base est élevé.

2 réponses en GH sont insuffisantes.

Dans un cas le taux de départ de GH est élevé avec une bonne réponse à l'hypoglycémie. Il s'agit d'un adénome à la fois somatotrope et prolactinique.

Cortisol - Dans deux cas, la réponse en cortisol est insuffisante correspondant à des réponses en GH faibles. Il s'agit dans un cas d'une tumeur à prolactine, dans l'autre cas d'une tumeur avec développement supra-sellaire.

##### - En post opératoire

GH - 3 absences de réponse en GH.

Cortisol - La réponse en cortisol est constamment normale. On remarque un cas ayant, en préopératoire, une réponse en cortisol faible qui récupère, même sous corticothérapie, une réponse normale à l'hypoglycémie.





|             | GLYCEMIE |      |      |      |      | GH   |      |       |       |       | ACTH - CORTISOL |      |       |       |       |
|-------------|----------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-----------------|------|-------|-------|-------|
|             | T        | 30   | 60   | 90   | 120  | T    | 30   | 60    | 90    | 120   | T               | 30   | 60    | 90    | 120   |
| GIL 1       | 0,90     | 0,41 | 0,70 | 0,73 | 0,89 | 29   | 7    | 20    | 7     | 10    | 9               | 12   | 28    | 20    | 14    |
| MON 2       | 0,96     | 0,66 | 0,48 | 0,43 | 0,80 | 2    | 17   | 25    | 17    | 22    | 7               | 8    | 14    | 13    | 11    |
| MAR 3       | 0,92     | 0,38 | 0,64 | 0,78 | 0,86 | 8,5  | 21   | 35    | 26,5  | 12,2  | 8,1             | 9    | 17,1  | 20    | 14,4  |
| SAU 4       | 0,80     | 0,30 | 0,52 | 0,60 | 0,72 | 1,6  | 0,6  | 13    | 11    | 5     | 7,2             | 6    | 20,7  | 20,7  | 19,8  |
| JOU 5       | 0,91     | 0,34 | 0,60 | 0,71 | 0,86 | 4    | <2   | 15    | 13    | 5     | 3               | 3    | 7     | 12    | 5     |
| BRE 6       | 0,75     | 0,12 | 0,35 | 0,54 | 0,72 | 1,1  | 1,3  | 41    | 35    | 29    | 6,6             | 7,3  | 12,9  | 15    | 12,3  |
| MAS 7       | 0,94     | 0,34 | 0,52 | 0,51 | 0,83 | 7    | 10   | 14    | 11    | 7     | 5,8             | 10   | 15    | 11,2  | 17,2  |
| PER 8       | 0,76     | 0,41 | 0,50 | 0,51 | 0,52 | 2    | <2   | <2    | <2    | <2    | 3,4             | 4,2  | 14,6  | 23,4  | 18,4  |
| FAY 10      | 0,86     | 0,24 | 0,45 | 0,73 | 0,75 | 4    | 1,2  | 0,6   | 0,6   | 0,6   | 6,9             | 5,7  | 8,7   | 7,9   | 7,5   |
| PAT 11      | 1,01     | 0,37 | 0,78 | 0,86 | 0,91 | 30   | 35   | 45    | 46    | 33    | 4               | 3    | 19    | 16    | 12    |
| DEL 12      | 0,87     | 0,21 | 0,38 | 0,55 | 0,72 | 5    | 8    | 9     | 21    | 7     | 8               | 10   | 19    | 19    | 8     |
| ROS 13      | 0,83     | 0,42 | 0,43 | 0,59 | 0,64 | <2   | 5    | 5     | 2     | <2    | 11              | 13   | 20    | 23    | 15    |
| DIK 15      | 1,12     | 0,45 | 0,52 | 0,66 | 0,78 | <2   | 8    | 23    | 45    | 24    | 7,6             | 9,4  | 16,6  | 20,4  | -     |
| VIR 16      | 1        | 0,56 | 0,93 | 0,94 | 0,92 | <2   | 2,5  | 48    | 30    | 8     | 3,6             | 4,5  | 18,3  | 18,9  | 13    |
| ROB 17      | 0,90     | 0,24 | 0,56 | 0,80 | 0,86 | 1,45 | 0,6  | 11    | 4,5   | 2,5   | 0,4             | 1,8  | 25,5  | 19,2  | 12,6  |
| DEC 18      | 0,84     | 0,40 | 0,60 | 0,64 | 0,74 | 1    | 2    | 31    | 18    | 12    | 5,1             | 4,2  | 16,8  | 22,5  | 18    |
| FRI 20      | 0,90     | 0,42 | 0,84 | 0,86 | 0,92 | 0,8  | 20,6 | 3     | 0,9   | 0,7   | 6               | 4,2  | 9,3   | 9,3   | 6,9   |
| PIQ 21      | 0,98     | 0,28 | 0,74 | 0,56 | 0,92 | 5,5  | 3    | 16    | 7     | 2,5   | 6,3             | 4,8  | 15,9  | -     | 11,7  |
| m           | 0,90     | 0,36 | 0,58 | 0,66 | 0,79 | 5,95 | 9,10 | 20,51 | 19,91 | 11,11 | 5,92            | 6,49 | 15,82 | 15,83 | 11,73 |
| erreur type | 0,04     | 0,06 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 4,39 | 4,48 | 7,08  | 7,57  | 4,99  | 1,34            | 1,74 | 3,21  | 3,07  | 2,48  |

Tableau 13



|                | GLYCEMIE |      |      |      |      | GH    |      |       |       |       | ACTH - CORTISOL |            |             |           |            |
|----------------|----------|------|------|------|------|-------|------|-------|-------|-------|-----------------|------------|-------------|-----------|------------|
|                | T        | 30   | 60   | 90   | 120  | T     | 30   | 60    | 90    | 120   | T               | 30         | 60          | 90        | 120        |
| PER 8          | 0,79     | 0,30 | 0,68 | 0,56 | 0,60 | < 1,2 | 3    | 2,5   | 2     | < 1,8 | 6,9             | 18         | 30,3        | 31,5      | 30         |
| PET 9          | 0,86     | 0,45 | 0,51 | 0,58 | 0,51 | 3     | < 2  | < 2   | 3     | < 2   |                 |            |             |           |            |
| FAY 10         | 0,90     | 0,12 | 0,61 | 0,74 | 0,80 | 1,8   | 1,5  | 1,5   | 0,6   | 0,6   | 1,8             | 5,4        | 11,1        | 13,2      | 14,7       |
| PAT 11         | 0,85     | 0,32 | 0,61 | 0,74 | 0,80 | 19    | 41   | 56    | 38    | 30    | 4               | 6          | 23          | 19        | 10         |
| JAQ 14         | 0,92     | 0,40 | 0,52 | 0,64 | 0,75 | < 2   | < 2  | 8,5   | 7     | 2,8   | 7,1             | 6,3        | 20,5        | 19,9      | 16,5       |
| VER 19         | 0,95     | 0,28 | 0,66 | 0,90 | 0,92 | 0,6   | 2    | 10    | 8     | 5     | 44<br>6         | 60<br>7,9  | 132<br>18,3 | 180<br>18 | 68<br>12,9 |
| FRI 20         | 0,86     | 0,42 | 0,69 | 0,66 | 0,86 | 0,75  | 0,6  | 12    | 5     | 0,95  | 75<br>9,6       | 75<br>10,1 | 100<br>14,4 | 80<br>15  | 60<br>8,1  |
| $\overline{m}$ | 0,87     | 0,38 | 0,61 | 0,68 | 0,74 | 4,78  | 7,91 | 14,79 | 10,93 | 7,86  | 4,88            | 8,07       | 14,60       | 17,28     | 13,08      |
| erreur type    | 0,04     | 0,16 | 0,06 | 0,10 | 0,13 | 5,95  | 13   | 17,42 | 12,14 | 10,11 | 3,25            | 5,72       | 8,07        | 8,16      | 9,25       |

Tableau 14



En conclusion

On remarque, en préopératoire, comme en post opératoire, la relative fréquence de l'absence de réponse de GH sous hypoglycémie, tandis que la réponse corticotrope est plus souvent normale, l'hyperprolactinémie pouvant avoir un effet inhibiteur sur la sécrétion de GH.





#### IV. RESULTAT DE L'HYPOGLYCEMIE INSULINIQUE DANS LES HYPOGONADISMES

##### A. Données de la Littérature

Elles concernent les résultats du test à l'insuline dans les anorexies mentales et dans les hypogonadismes périphériques (syndrome de Turner) :

Pour Landon et coll (102) en cas d'anorexie mentale:

- A jeun les glycémies sont plus basses, tandis que les cortisolémies, et les taux de GH, sont plus élevés que chez les témoins.
- Après injection d'insuline, les auteurs constatent une augmentation de la sensibilité à l'insuline avec indice de recouvrement identique à ce que l'on trouve en cas d'hypopituitarisme, les réponses en GH et cortisol étant soit normales, soit plus basses que chez les témoins mais toujours plus élevées que dans les hypopituitarismes.

Pour ces auteurs ce sont donc des taux de GH et de cortisol élevés (s'élevant sous hypoglycémie) qui permettent de distinguer AM et hypopituitarisme.

Hipkin (80) retrouve une diminution de la réponse en GH en cas d'aménorrhées secondaires d'origine ovarienne avec restauration de la réponse sous oestrogénothérapie. Par contre, Donalson (39), Lindsten (108) ne mettent pas en évidence d'anomalies de la réponse en GH dans le syndrome de Turner.

##### B. Nos résultats

Nous avons distingué les hypogonadismes d'origine centrale (12 cas: p. 83), et les hypogonadismes d'origine périphérique (11 cas: p. 84).

###### 1) Etude globale des résultats

Si la chute glycémique et la réponse en cortisol ne sont pas différentes des témoins, la réponse en GH est plus faible ( $8,59 \pm 3,67$  à la 90ème minute pour les hypogonadismes d'origine centrale et  $11,60$  à la 60ème minute pour les hypogonadismes périphériques). Mais, du fait de la dispersion des résultats, les différences ne sont pas significatives.



## 2) Etude détaillée des résultats

### - Les hypogonadismes d'origine centrale (12 cas)

Glycémie - Dans un cas, la chute glycémique est insuffisante, la réponse hormonale étant normale.

GH - On note deux absences de réponse et trois réponses faibles.

Cortisol - Les réponses sont normales sauf dans un cas où elle est faible.

Une seule hypoglycémie a été pratiquée en cas d'AM, on note une sensibilité accrue à l'insuline (1).

### - Les hypogonadismes d'origine périphérique (11 cas)

Glycémie - Dans deux cas, la chute de la glycémie est insuffisante, la réponse glycémique étant faible.

GH - Dans 3 cas, la réponse en GH est nulle (une fois la chute de la glycémie est insuffisante). Dans 4 cas, la réponse en GH est faible correspondant une seule fois avec une chute insuffisante de la glycémie.

Cortisol - La réponse en cortisol est insuffisante dans 2 cas, accompagnant une fois une chute insuffisante de la glycémie, nulle dans un cas avec chute insuffisante de la glycémie.

### En conclusion

Nous manquons de données pour comparer ces résultats à ceux de la littérature.

On remarque essentiellement la fréquence des réponses en GH faible ou nulle, surtout en cas d'hypogonadisme périphérique, la carence en hormone sexuelle étant probablement responsable du défaut de sortie de GH sous hypoglycémie.





|                | GLYCEMIE |      |      |      |      | GH   |      |      |      |      | ACTH |      |      |       |       | CORTISOL |    |    |    |     |
|----------------|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|----------|----|----|----|-----|
|                | T        | 30   | 60   | 90   | 120  | T    | 30   | 60   | 90   | 120  | T    | 30   | 60   | 90    | 120   | T        | 30 | 60 | 90 | 120 |
| Far 1          | 0,88     | 0,20 | 0,34 | 0,50 | 0,76 | 2    | 9,5  | 4    | 5    | 8    | 6,3  | 6    | 5,7  | 22,2  | 20,7  |          |    |    |    |     |
| Ros 2          | 1,14     | 0,45 | 0,57 | 0,64 | 0,73 | <2   | 4    | 5    | <2   | 5    | 7    | 10,5 | 23,5 | 20,7  | 10,5  |          |    |    |    |     |
| Gen 3          | 0,90     | 0,30 | 0,40 | 0,35 | 0,40 | 0,6  | 0,6  | 3    | 6    | 5    | 6,6  | 5,4  | 21,3 | 25,8  | 25,2  |          |    |    |    |     |
| Via 5          | 0,95     | 0,60 | 0,65 | 1,22 | 0,96 | 0,8  | 7    | 17   | 16,8 | 22   | 6,9  | 12,5 | 18,6 | 16,9  | 12,3  |          |    |    |    |     |
| Kho 7          | 0,80     | 0,31 | 0,60 | 0,72 | 0,80 | <2   | <2   | 11   | 17   | 10   | 2    | 2    | 16   | 18    | 12    |          |    |    |    |     |
| Mun 8          | 0,90     | 0,33 | 0,60 | 0,77 | 0,94 | 2    | 2    | 4    | 10   | 7    | 6    | 8    | 16   | 16    | 13    |          |    |    |    |     |
| Ver 12         | 1,04     | 0,59 | 1,03 | 0,99 | 1,06 | <2   | <2   | 15   | 6    | 4    | 6    | 6,6  | 10,8 | 8,6   | 9,3   |          |    |    |    |     |
| Tou 13         | 0,80     | 0,48 | 0,76 | 0,96 | 0,97 | 8,8  | 2,2  | 2,8  | 17,3 | 22   | 6,5  | 5,25 | 12,7 | 20,5  | 8,5   |          |    |    |    |     |
| Gon 14         | 0,94     | 0,35 | 0,50 | 0,69 | 0,77 | <2   | 3    | 12   | 9    | 7    | 7    | 5,5  | 20,5 | 20    | 12    |          |    |    |    |     |
| Gre 15         | 0,93     | 0,27 | 0,52 | 0,61 | -    | 0,6  | 0,6  | 0,6  | 13   | 4    | 6,6  | 11,4 | 19,8 | 18,3  | 15    |          |    |    |    |     |
| Nia 16         | 1,04     | 0,48 | 0,76 | 0,96 | 0,97 | 4,8  | <2   | 3,3  | <2   | 2,3  | 10   | 16,2 | 18,6 | 18,8  | 18,6  |          |    |    |    |     |
| Gan 18         | 0,70     | 0,21 | 0,51 | 0,65 | 0,60 | 8    | <2   | <2   | <2   | <2   | 10,5 | 7,5  | 15,6 | 14,4  | 14,1  |          |    |    |    |     |
| $\overline{m}$ | 0,93     | 0,35 | 0,59 | 0,75 | 0,83 | 2,63 | 2,74 | 6,55 | 8,59 | 8,44 | 6,78 | 8,07 | 16,6 | 18,37 | 14,26 |          |    |    |    |     |
| erreur type    | 0,04     | 0,08 | 0,10 | 0,14 | 0,10 | 1,16 | 0,50 | 3,10 | 3,67 | 3,65 | 1,12 | 2,28 | 2,86 | 2,49  | 2,90  |          |    |    |    |     |

Tableau 15





|             | Glycémie |      |      |      |      | GH   |      |       |       |      | ACTH Cortisol |       |       |       |       |
|-------------|----------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|---------------|-------|-------|-------|-------|
|             | T        | 30   | 60   | 90   | 120  | T    | 30   | 60    | 90    | 120  | T             | 30    | 60    | 90    | 120   |
| GEN4        | 0,67     | 0,21 | 0,34 | 0,40 | 0,44 | 1    | 4    | 6     | 2     | 1,5  | 8,4           | 8,4   | 15    | 11,4  | 12    |
| GIN6        | 1,12     | 0,54 | 0,90 | 1,25 | 1,06 | 4    | 14   | 19    | 16    | 10   | 8,6           | 5,6   | 6,8   | 8,6   | 10,8  |
| DUC9        | 1,02     | 0,12 | 0,54 | 0,76 | 0,74 | 3,6  | 3    | 3,5   | 3,5   | 2    | 8             | 2,7   | 22,2  | 19,2  | 14,1  |
| VAR10       | 0,80     | 0,47 | 0,60 | 0,65 | 0,78 | <2   | <2   | 45    | 67    | 44   | 4,4           | 4,3   | 13,8  | 13,6  | 15,3  |
| RIC11       | 0,93     | 0,74 | 0,90 | 0,80 | 0,79 | 6    | 10   | 8     | 3     | 3    | 8             | 11,2  | 13,4  | 10,6  | 8,6   |
| GENT17      | 0,86     | 0,40 | 0,62 | 0,71 | 0,80 | 2    | 2    | 9     | 7     | 5    | 5,8           | 9,5   | 21,5  | 24,5  | 22    |
| BIL19       | 0,70     | 0,21 | 0,51 | 0,65 | 0,60 | 8    | <2   | <2    | <2    | <2   | 3             | 12,3  | 17,4  | 16,8  | 12,9  |
| LEM20       | 0,90     | 0,54 | 0,64 | 0,78 | 0,81 | <2   | <2   | 3,5   | 2,6   | <2   | 16            | 15    | 14    | 17    | 9     |
| DUP21       | 0,84     | 0,36 | 0,44 | 0,48 | 0,72 | <2   | <2   | 7,6   | 5,3   | <2   | 22            | 27,8  | 34    | 40    | 25    |
| DUPR22      | 0,67     | 0,27 | 0,50 | 0,59 | 0,65 | <2   | 3    | 14    | <2    | <2   | 5             | 6     | 20    | 13    | 12    |
| GOB23       | 1,08     | 0,46 | 0,76 | 0,84 | 0,88 | 2    | 2    | 11    | 16    | 13   | 6             | 8,4   | 18    | -     | 20,6  |
| $\bar{m}$   | 0,87     | 0,39 | 0,62 | 0,71 | 0,73 | 2,78 | 3,31 | 11,60 | 11,30 | 7,50 | 8,65          | 10,11 | 17,82 | 17,47 | 14,95 |
| erreur type | 0,09     | 0,10 | 0,09 | 0,13 | 0,10 | 1,44 | 2,58 | 7,38  | 11,6  | 7,73 | 3,36          | 4,17  | 4,19  | 5,55  | 3,30  |

Tableau 16



## V. RESULTATS DE L'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE EN PATHOLOGIE EXTRA HYPOPHYSAIRE

### A. Données de la littérature

#### 1) En pathologie surrénalienne

##### a) Dans la maladie de Cushing

Les travaux ont porté essentiellement sur la réponse en GH à l'hypoglycémie.

Hartog (77) et Strauch (163) montrent qu'il y a une inhibition de la sortie de GH sous hypoglycémie dans la maladie de Cushing quelle qu'en soit l'étiologie (même avec une baisse significative de la glycémie).

Seuls Cohen et Deller, dans un cas d'adénome surrénalien obtiennent une importante réponse en GH lors du test à l'insuline(29). Il semble que l'excès de sécrétion de cortisol soit responsable de ce phénomène. Selon Strauch le cortisol agit non pas sur l'hypophyse mais sur le CRF hypothalamique, le cortisol affectant la régulation de GH plus que sa sécrétion - Effet à rapprocher de l'action des corticoides sur la réactivité diencephalique -

Donald ( 37 ) a étudié la sortie d'ACTH sous hypoglycémie. Dans 3 cas de Cushing traités, la réponse est très variable puisque, dans un cas la sortie d'ACTH est exagérée, dans un autre cas elle est basse, et dans le dernier cas elle est normale.

#### En conclusion

Dans la maladie de Cushing, la réponse en GH à l'hypoglycémie semble donc être constamment abolie du fait de l'hypersecrétion de cortisol. La réponse en ACTH, peu étudiée, semble être très variable.

##### b) Dans la maladie d'Addison

Plus que la réponse corticotrope et somatotrope c'est surtout l'adrénalinurie sous hypoglycémie insulinique qui a été étudiée (Mornex et coll. 120 ), la persistance de la mise en jeu des catécholamines sous hypoglycémie permettant de distinguer les Addison par rétraction corticale des étiologies tuberculeuses.

D'autre part, la sensibilité à l'insuline classique du sujet Addisonien nécessite de faibles doses d'insuline (Fraser : 57 ) .

En l'absence de cortisol persiste une réactivité corticotrope lors de stimulations diencephaliques (Besser: 11); la réponse des autres secteurs





diencéphaliques étant amplifiée pour certains (Shimizu : 159).

## 2) En pathologie thyroïdienne

### a) Dans l'hyper thyroïdie

Ici aussi les travaux ont porté essentiellement sur la réponse en GH à l'hypoglycémie.

Pour Burgers, dans l'hyperthyroïdie existe une inhibition de la réponse en GH alors que ceci ne se retrouve pas chez le sujet normal traité par cynomel pendant 8 jours (19).

Le mécanisme d'action de cette inhibition est mal connu. Pour l'auteur, il s'agit sans doute d'un mécanisme d'interactions centrales par "hormonal overlap" analogue au mécanisme d'action de la cortisone. Pour l'auteur toujours, le défaut de réponse de GH sous hypoglycémie, au cours de l'hyperthyroïdie, pourrait expliquer au moins en partie les phénomènes de catabolisme observés dans cette affection.

### b) Dans l'hypothyroïdie

Kaplan et coll. décrivent un cas d'hypothyroïdie avec des taux de GH bas, ne s'élevant pas sous hypoglycémie, alors que la réponse se normalise après opothérapie substitutive (92) .

De même, Schedewie et coll (156) ont montré l'absence d'élévation de GH sous hypoglycémie chez l'enfant hypothyroïdien, ceci se corrigeant après hormonothérapie substitutive et pouvant expliquer, au moins en partie, le retard de croissance des enfants hypothyroïdiens.

## En conclusion

Dans l'hyper, comme dans l'hypothyroïdie, semble donc exister une diminution de la réponse en GH à l'hypoglycémie.

## B. Nos résultats

### a) Dans la maladie de Cushing (tableau 17, p. 88)

Il s'agit de deux hyperplasies des surrénales.

- La réponse glycémique est normale dans un cas, dans l'autre on note une grande résistance à l'insuline.
- Dans les 2 cas, on n'observe pas d'élévation de GH, ni de cortisol sous hypoglycémie.





b) Dans l'insuffisance surrénale

Nous avons étudié les résultats du test .

- Dans 3 cas d'insuffisance surrénale fonctionnelle, après corticothérapie prolongée (2 étant toujours sous corticothérapie): tableau 18, p. 88.

- . La chute glycémique est normale, dans un cas la remontée est lente.
- . Dans les 3 cas, on note une bonne réponse de GH, très importante dans un cas (2 à 59 ng/ml).
- . Le cortisol n'a été dosé que dans 2 cas : une réponse faible et une réponse satisfaisante.

- Dans 11 maladies d'Addison sous corticothérapie (les doses d'insuline employées variant entre 2 et 4 unités par m2) : tableau 20, p. 89.

- . Si la baisse de la glycémie n'est pas significativement différente des témoins, par contre les glycémies à 60, 90 minutes sont significativement plus basses dans notre groupe d'Addison.
- . L'élévation de GH est plus importante que chez les témoins (28 ng/ml au lieu de 25 à 60 minutes - 28,30 ng/ml au lieu de 23,55 à 90 minutes) mais, du fait de la dispersion des résultats, les différences ne sont pas significatives.

En conclusion

Ces résultats confirment donc que l'hypercorticisme freine la sortie de GH sous hypoglycémie.

Dans la maladie d'Addison, au contraire, bien que les malades soient sous corticothérapie, la réponse en GH est conservée, voire amplifiée.

Ces résultats montrent également l'intérêt du test en cas d'insuffisance surrénale fonctionnelle, pour mettre en évidence une éventuelle persistance de la réactivité corticotrope.

c) Dans le myxoedème (p. 90)

Il s'agissait de 4 cas de myxoedème périphérique. La réponse en GH n'est abolie que dans un cas, retardée dans 2 cas, normale dans un cas.

La réponse en cortisol est absente dans 2 cas, normale dans un cas, non dosée dans un cas.

Ici encore nos résultats sont trop fragmentaires pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives. Il semble y avoir cependant une inertie à la fois de la fonction corticotrope et somatotrope dans l'insuffisance



|       | GLYCEMIE |      |      |      |      | GH |    |    |     |     | CORTISOL |      |     |      |      |
|-------|----------|------|------|------|------|----|----|----|-----|-----|----------|------|-----|------|------|
|       | T        | 30   | 60   | 90   | 120  | T  | 30 | 60 | 90  | 120 | T        | 30   | 60  | 90   | 120  |
| CE 1  | 0,88     | 0,32 | 0,46 | 0,55 | 0,63 | <2 | <2 | <2 | 2,5 | 2,5 | 10       | 6,8  | 6,8 | 9,6  | 14,8 |
| ALO 2 | 1,82     | 1,08 | 0,80 | 0,90 | 0,92 | <2 | <2 | <2 | <2  | <2  | 13,6     | 22,2 | 15  | 12,5 | 12   |

Tableau 17

Insuffisances Surrénales Fonctionnelles

|       | GLYCEMIE |      |      |      |      | GH |    |    |    |     | CORTISOL |      |      |    |     |
|-------|----------|------|------|------|------|----|----|----|----|-----|----------|------|------|----|-----|
|       | T        | 30   | 60   | 90   | 120  | T  | 30 | 60 | 90 | 120 | T        | 30   | 60   | 90 | 120 |
| JSE * | 0,94     | 0,40 | 0,48 | 0,48 | 0,80 | 2  | 22 | 12 | 11 | 19  | 1,8      | 1,2  | 5,6  | 5  | 2   |
| CAN * | 0,92     | 0,60 | 0,94 | 0,96 | 1,02 | <2 | <2 | 18 | 14 | 7,5 |          |      |      |    |     |
| MAU * | 0,74     | 0,29 | 0,40 | 0,49 | 0,60 | <2 | <2 | 59 | 41 | 43  | 5        | 3,25 | 14,6 | 20 | 21  |

Tableau 18

\* Sujets sous corticothérapie



|                | GLYCEMIE |      |      |      |      |  | GH   |      |      |       |       |  |
|----------------|----------|------|------|------|------|--|------|------|------|-------|-------|--|
|                | T        | 30   | 60   | 90   | 120  |  | T    | 30   | 60   | 90    | 120   |  |
| RO 1 *         | 0,82     | 0,26 | 0,66 | 0,68 | 0,72 |  | < 2  | 8    | 29   | 21    | 19    |  |
| MI 2 *         | 0,74     | 0,36 | 0,58 | 0,64 | 0,70 |  | < 2  | 2    | 18   | 21    | 7     |  |
| MAR 3          | 0,76     | 0,27 | 0,40 | 0,41 | 0,48 |  | < 2  | < 2  | 21   | 23    | 13    |  |
| LAM4 *         | 0,83     | 0,35 | 0,43 | 0,50 | 0,67 |  | < 2  | 11,6 | 52   | 47    | 64    |  |
| PAU5 *         | 0,90     | 0,34 | 0,51 | 0,74 | 0,74 |  | < 2  | 3    | 19   | 20    | 11    |  |
| SAV 6 *        | 0,76     | 0,33 | 0,32 | 0,54 | 0,82 |  | < 2  | < 2  | 44   | 34    | 20    |  |
| MAR7 *         | 0,71     | 0,51 | 0,69 | 0,71 | 0,73 |  | < 2  | < 2  | 44   | 34    | 26    |  |
| GOLF8 *        | 1,15     | 0,35 | 0,40 | 0,64 | 0,73 |  | 8    | 26   | 20   | 58    | 21    |  |
| VEL9 *         | 0,80     | 0,26 | 0,50 | 0,75 | 0,86 |  | < 2  | 11   | 20   | 10    | 15    |  |
| ZOR10          | 0,88     | 0,30 | 0,51 | 0,54 | 0,69 |  | < 2  | 9    | 13   | 15    | 13    |  |
| m              | 0,83     | 0,33 | 0,50 | 0,61 | 0,71 |  | 1,70 | 7,36 | 28   | 28,30 | 20,90 |  |
| erreur<br>type | 0,08     | 0,04 | 0,06 | 0,06 | 0,05 |  | 0,63 | 4,94 | 8,62 | 9,46  | 10,20 |  |

\* Sujets sous corticothérapie

Tableau 19





Myxoedèmes périphériques

|       | GLYCEMIE |      |      |      |      | GH  |     |     |    |     | CORTISOL |      |     |     |      |
|-------|----------|------|------|------|------|-----|-----|-----|----|-----|----------|------|-----|-----|------|
|       | T        | 30   | 60   | 90   | 120  | T   | 30  | 60  | 90 | 120 | T        | 30   | 60  | 90  | 120  |
| FRA 1 | 0,70     | 0,43 | 0,38 | 0,45 | 0,53 | < 2 | < 2 | 5   | 34 | 8   | 6        | 6    | 5   | 9   | 5    |
| PRA 2 | 1,32     | 0,95 | 0,62 | 0,48 | 0,59 | < 2 | < 2 | < 2 | 3  | 5   | 10       | 12   | 8,8 | 7,3 | 8,12 |
| DUM 3 | 0,71     | 0,31 | 0,40 | 0,58 | 0,66 | < 2 | < 2 | 18  | 13 | 7   |          |      |     |     |      |
| TRA 4 | 1,05     | 0,52 | 0,57 | 0,80 | 0,91 | < 2 | < 2 | 14  | 16 | < 2 | 15       | 10,5 | 21  | 26  | 24   |

Tableau 20



Les figures 4, 5, 6 représentent les variations moyennes :

- de la glycémie
- de GH
- du cortisol

Après insuline :

- chez les témoins
- ..... intervalle de confiance
- insuffisances antéhypophysaires
- retards de croissance
- ▲ acromégalies préopératoires
- ▲ acromégalies post opératoires
- aménorrhées-galactorrhées
- à prolactine opérés
- ★ hypogonadismes
- maladies d'Addison
- △ adénomes chromophobes préopératoires
- △ adénomes chromophobes post opératoires



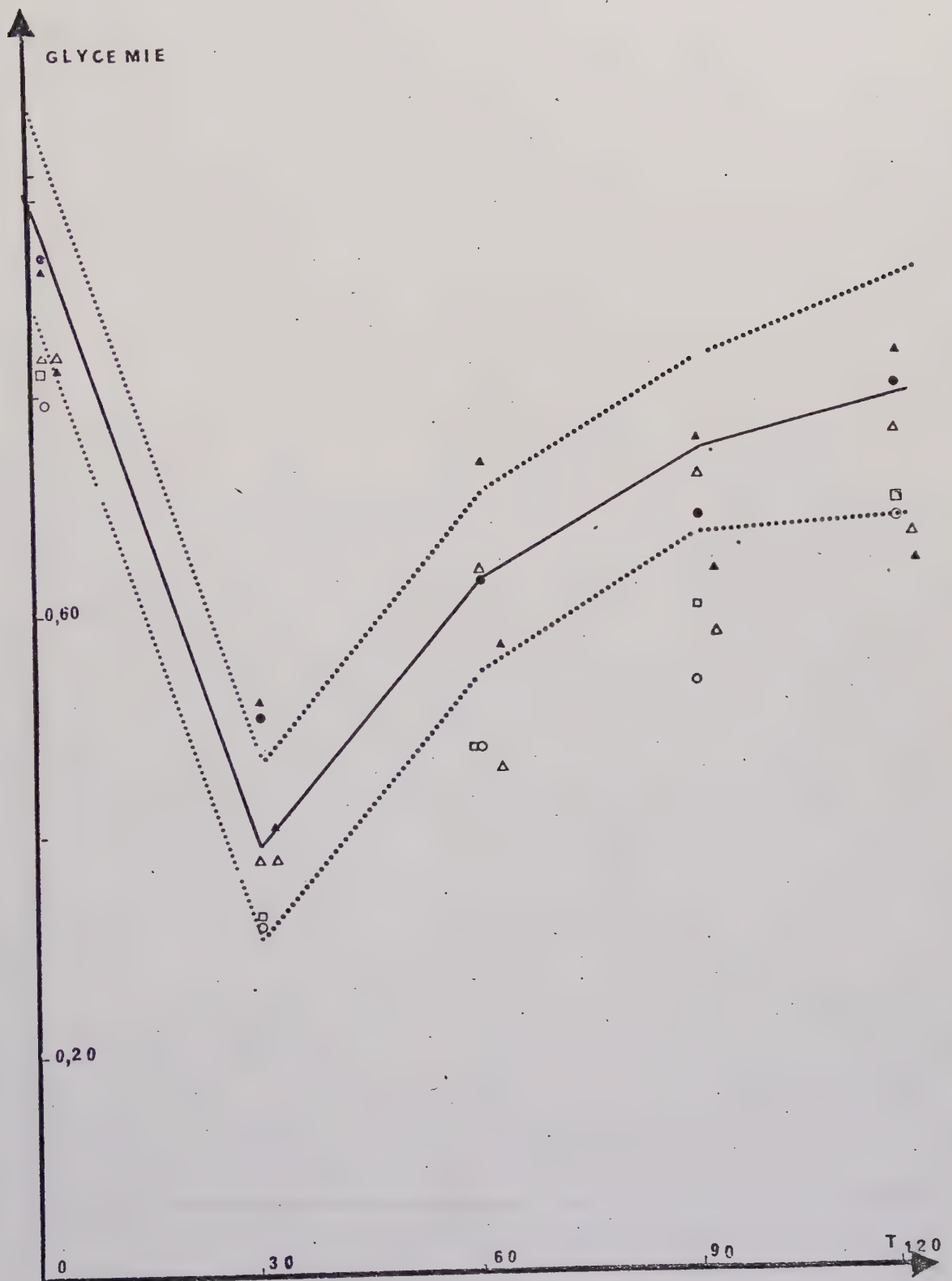


Figure 4 (légende page 91)





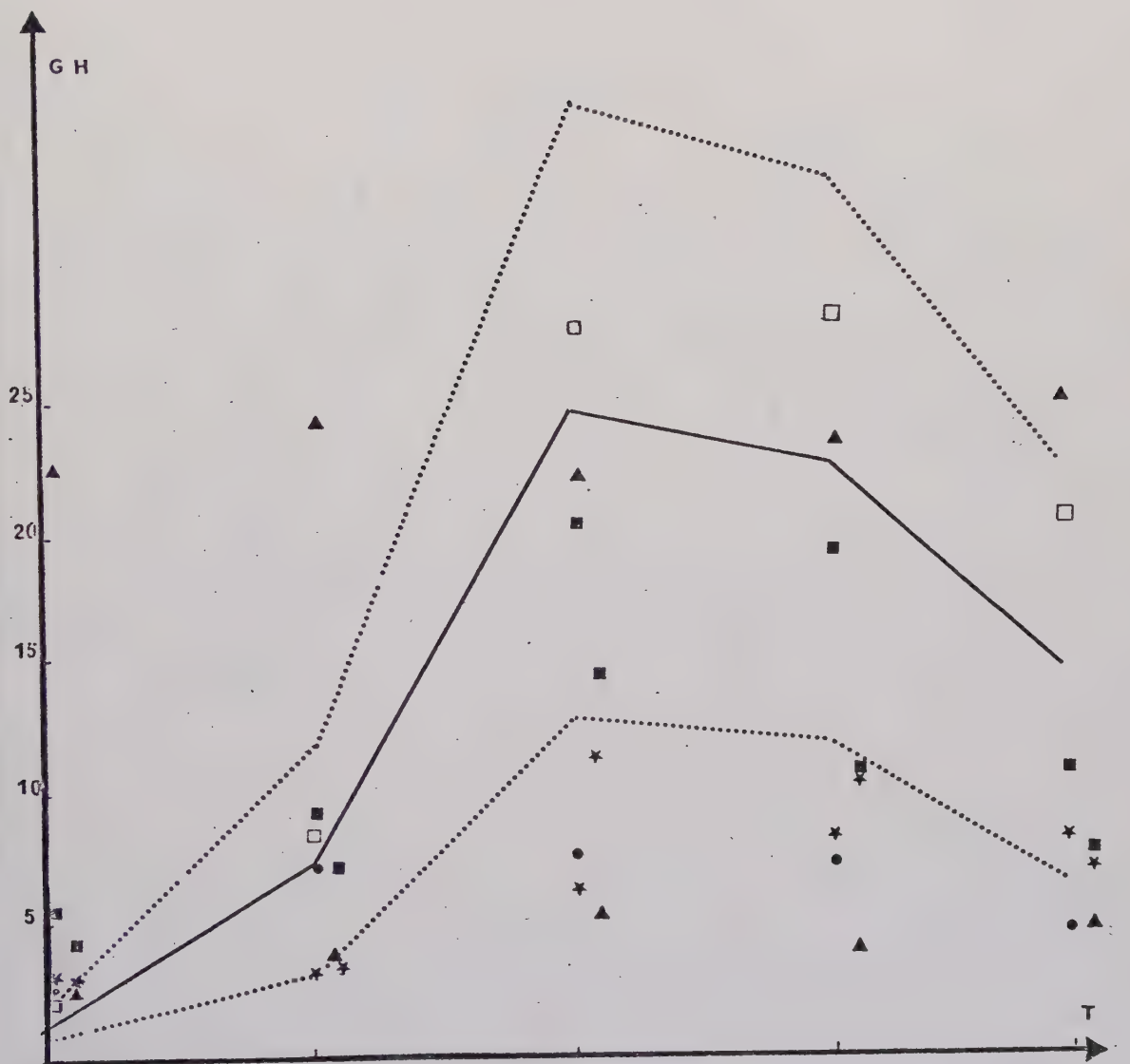


Figure 5 (légende page 91)



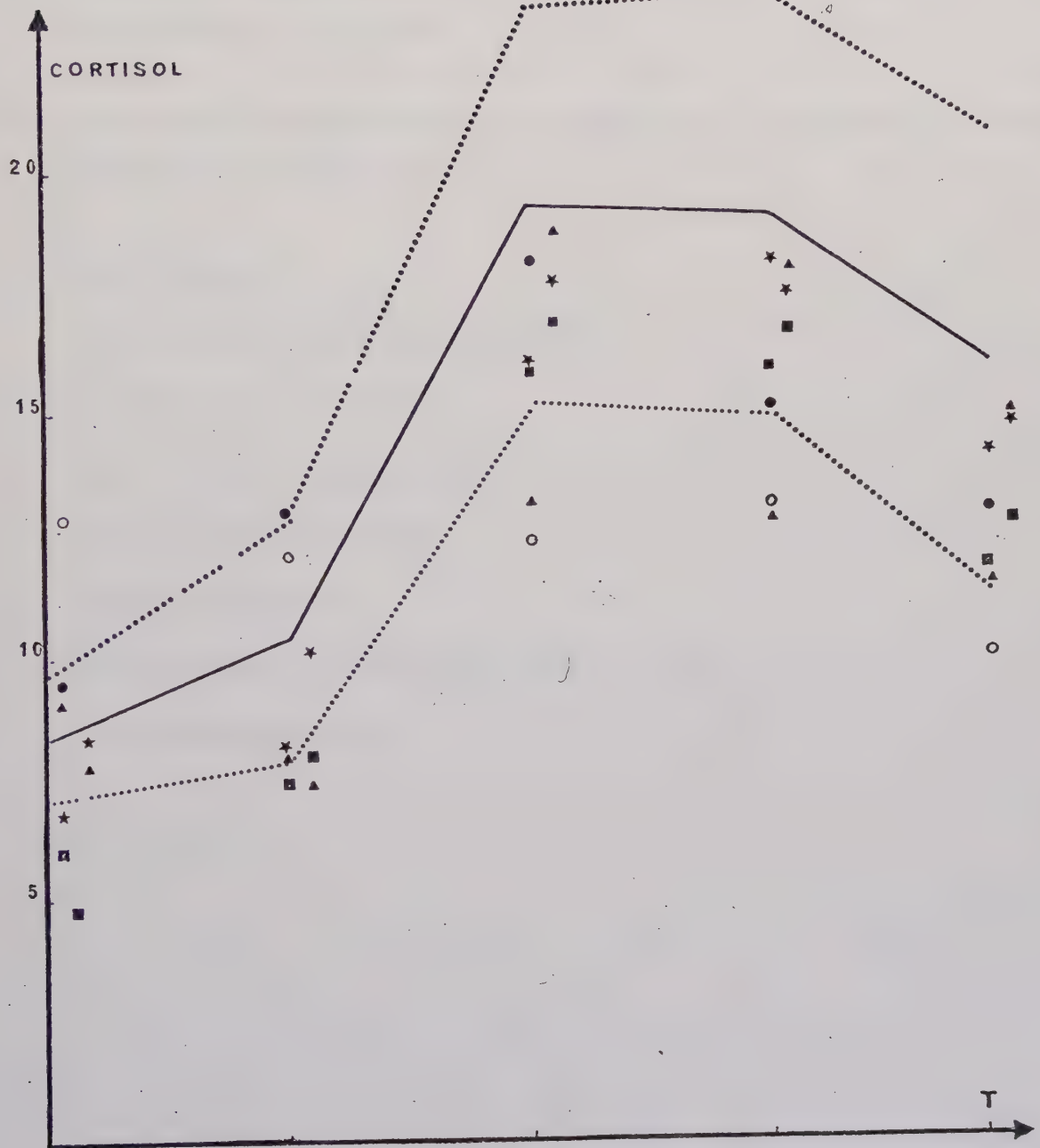


Figure 6 (légende page 91)



PLACE du TEST à l'INSULINE dans l'EXPLORATION DIENCEPHALO-  
HYPOPHYSAIRE

- A. Place de l'hypoglycémie dans l'exploration de la fonction somatotrope  
Données de la littérature
- B. Place de l'hypoglycémie dans l'exploration de la fonction corticotrope  
Données de la littérature
- C. Nos résultats :
  - 1) Insuffisances antéhypophysaires
  - 2) Retards de croissance
  - 3) Adénomes chromophobes
  - 4) Craniopharyngiomes
  - 5) Acromégalies
  - 6) Syndromes aménorrhées-galactorrhées
  - 7) Hypogonadismes
- D. Conclusion





## A. Place de l'hypoglycémie dans l'exploration de la fonction somatotrope

### Données de la littérature

D'autres épreuves sont employées à côté de l'hypoglycémie dans l'exploration de la fonction somatotrope, la plus utilisée étant le test à l'arginine.

Plusieurs auteurs ont comparé l'amplitude et la fréquence des réponses obtenues avec chacune de ces épreuves afin de définir le test le plus fiable dans les conditions physiologiques et selon les cas pathologiques à expertiser. Deux éléments sont d'abord à souligner :

- Les résultats sont variables d'une étude à l'autre du fait des variations de protocole et des méthodes de dosage différentes d'un laboratoire à l'autre.
- Il faut insister également sur la dissociation des résultats en ce qui concerne les tests arginine et insuline. C'est ainsi que , chez l'enfant normal, Raiti (144) observe une non réponse à l'arginine avec réponse à l'insuline dans 5 cas sur 22, tandis que Parker (136) avait observé le phénomène inverse dans 5 cas sur 23.

#### Pour Raiti

Les deux tests donnent des résultats qui ne sont pas statistiquement différents en ce qui concerne l'amplitude de la réponse en GH, l'arginine étant, pour l'auteur, préférée à l'insuline du fait des risques de l'hypoglycémie.

#### Pour Schedewie et coll. (156)

La stimulation par l'arginine semble être plus efficace que l'insuline ( le pic maximum de GH étant de  $11 \pm 8,5$  ng/ml après perfusion de 0,5 g d'arginine/kg en 30 minutes, tandis qu'il est de  $8,5 \pm 3,4$  ng/ml avec 0,1 u d'insuline par kilo). Mais, une étude statistique montre que ces résultats ne sont pas significativement différents.

Ces auteurs obtiennent une plus grande amplitude de la réponse en faisant précéder l'épreuve par une perfusion glucosée (1,5 g de glucose par kilo avant le début de chacune des explorations).

Le pic maximum de GH est de  $15,4 \pm 5,8$  ng/ml avec l'insuline, et de  $20,3 \pm 7,1$  ng/ml avec l'arginine.

Ils expliquent les meilleurs résultats obtenus, soit par une mise au repos préalable de l'hypophyse, soit par une variation glycémique plus importante.



De même, ces auteurs proposent également de coupler les 2 méthodes, mais les réponses obtenues ne sont pas statistiquement différentes de ce que l'on obtient en employant insuline ou arginine seule ( $13,3 \pm 2,7$  ng/ml).

Nagakawa (126)

Obtient chez des adultes témoins, des réponses non significativement différentes avec l'arginine et l'insuline. Par contre, les pics sous insuline sont plus élevés ( $45,1 \pm 7,5$  ng/ml) que sous arginine ( $36,6 \pm 9,67$ ).

Pour Sizonenko et Job (160)

L'amplitude de la réponse en GH ne diffère pas de façon significative avec l'un ou l'autre test, mais ces auteurs trouvent plus de réponses faussement négatives avec le test à l'insuline si bien qu'ils proposent ce test comme épreuve de dépistage car il comporte des prélèvements sanguins pour la détermination du cortisol permettant d'évaluer, en même temps que la fonction somatotrope, la réponse corticotrope de l'hypophyse.

En cas d'absence d'élévation de la STH plasmatique lors de cette épreuve, le test à l'arginine est alors pratiqué.

Donnadieu et coll. (40)

Comparent les résultats obtenus avec arginine, insuline et également l'hyperglycémie provoquée per os (qui provoque une élévation de GH après la 2e heure), et le test à l'ornithine (20g d'ornithine par  $1,73$  m<sup>2</sup> de surface corporelle passés en 30 minutes).

Pour ces auteurs, l'étude comparative de ces différentes épreuves de stimulation montre qu'il existe un certain nombre de points communs entre elles. Arginine, hypoglycémie et hyperglycémie provoquées per os provoquent l'apparition de pics à des moments variables mais de hauteurs semblables ( $17,8 - 18,2 - 17,2$  ng/ml) et de variances semblables (les limites des intervalles de confiance à 95% étant proches de 2,5 et 100 ng/ml pour chacune d'elle).

L'ornithine semble avoir une action un peu différente, provoquant l'apparition d'un pic plus fixe dans le temps (30 à 45 minutes après le début de l'injection), et de niveau plus élevé ( $30,7$  ng/ml).

Les proportions d'échecs sont du même ordre de grandeur (10 à 20%), un certain nombre des échecs étant dûs à la présence d'un pic spontané peu avant la mise en place de l'épreuve.





Ces auteurs concluent que l'ornithine mise à part, les autres épreuves de stimulation ont un intérêt identique chez l'enfant.

Enfin, Rochiccioli et coll. (147-148)

Comparent 8 tests de stimulation de l'hormone de croissance (insuline, arginine, insuline plus arginine, glucagon, propranolol, LDopa, LDopa plus propranolol, glucagon plus propranolol.

Pour ces auteurs, c'est le test glucagon plus propranolol qui est le plus efficace (la moyenne des pics de GH est de 21,55 ng/ml contre 13 ng/ml avec l'insuline, et 12,7 ng/ml avec l'arginine). De plus, quel que soit le stimulus utilisé, l'intervalle de confiance 95% des témoins est très large atteignant pour la limite inférieure les valeurs habituellement retrouvées chez les insuffisants hypophysaires.

En cas de réponse négative, il est donc impossible d'affirmer le déficit de sécrétion sans multiplier les épreuves.

En conclusion

La revue de la littérature concernant les résultats des différents tests de stimulation de la fonction somatotrope montre que ces résultats sont contradictoires selon les auteurs. Cependant :

- L'ensemble des auteurs insiste sur la fréquence de la dissociation des résultats chez les témoins, conduisant à répéter et à multiplier les épreuves en cas de réponse négative.
- Cette dissociation est expliquée par le mode d'action différent de ces stimuli, au moins pour l'insuline et l'arginine
- Enfin, quels que soient les auteurs, l'amplitude, le moment de l'accroissement de STH chez le même individu (enfants ou adultes normaux), au cours des différentes épreuves de stimulation, ne sont pas rigoureusement comparables mais ne sont pas non plus statistiquement différents du fait de la dispersion des résultats.





## B. Place du test à l'insuline dans l'exploration de l'axe diencéphalo-surrénalien

### Données de la littérature

A côté du test à l'insuline, le test à la métopirone, le test à la lysine vasopressine, et plus rarement le pyrogène, explorent la fonction corticotrope. L'étude du cycle nycthémeral du cortisol apprécie la fonction corticotrope hypothalamique responsable des variations nycthémerales du cortisol. Si les réponses quantitatives à ces différents tests ne peuvent être comparées, par contre, différents auteurs ont essayé de préciser la précocité ou la constance de l'atteinte de l'une ou l'autre de ces épreuves en pathologie.

- Tout d'abord, s'il est classique d'admettre que le test à la LVP stimule l'antéhypophyse, certains (Carroll : 23 - Faglia : 44 ) démontrent qu'il existe des réponses négatives s'accompagnant de métopirone ou d'hypoglycémie positives ce qui prouverait que la LVP a une action également hypothalamique.
- La métopirone agit par l'intermédiaire de la baisse de la cortisolémie qu'elle entraîne. Certains auteurs lui décrivent également une action centrale directe sur la sécrétion d'ACTH (Ganong : 60 ).

### Carroll ( 23 )

Etudiant les résultats du test à la LVP , au pyrogène et à l'insuline, chez des témoins, montre que les réponses ne sont pas significativement différentes mais qu'il existe des réponses faussement négatives. Pour l'auteur, l'évaluation de la fonction de l'axe diencéphalo surrénalien nécessite de pratiquer au moins deux de ces tests.

L'élévation moyenne du cortisol plasmatique est, chez les témoins, supérieure à 5 microg/100ml lors du test à l'insuline, supérieure à 5 avec la lysine et supérieure à 8 avec le pyrogène.

### Krieger et coll. ( 98 )

Ont comparé, en pathologie, le test à l'insuline, la métopirone et le cycle nycthémeral du cortisol. Pour ces auteurs, le cycle nycthémeral du cortisol est le premier perturbé, puis l'hypoglycémie, puis la métopirone. Ceci s'expliquant par un mode d'action, en des points différents du diencéphale, de ces différents tests. Les variations de la cortisolémie seraient détectées par un centre hypothalamique postérieur, l'hypoglycémie agissant sur



l'hypothalamus en un point différent, les variations nycthémérales de la cortisolémie dépendant d'un centre sérotoninergique différent des deux premiers, situé également dans l'hypothalamus postérieur.

Landon et coll. (102 )

Avaient de même démontré que, en pathologie, la réponse à l'hypoglycémie est perturbée avant le test à la métopirone.

Faglia et coll. (44), étudiant 43 cas de tumeurs diencéphaliques retrouvent également plus d'absence de réponse à l'hypoglycémie (58%) qu'à la métopirone (40%), et à la LVP (42%). Les auteurs insistent sur la précocité des réponses négatives à ces différents tests et sur leur dissociation en cas d'atteinte suprasellaire.

M. Fournier retrouve également cette dissociation entre réponse à la métopirone et l'hypoglycémie (49).

#### En conclusion

Du fait de leur mode d'action différent, les tests explorant le fonctionnement de l'axe corticotrope peuvent donner des réponses dissociées en pathologie d'autant que les lésions sont encore infracliniques et atteignent la région suprasellaire. Le test à l'insuline semble être plus précocement perturbé que le test à la métopirone, la pratique systématique de ces différentes épreuves permettant de saisir un déficit hypothalamique encore infraclinique et un diagnostic topographique plus précis.



## C. Nos résultats

### 1) Les insuffisances antéhypophysaires

Comparaison de l'hypoglycémie avec les tests explorant :

#### a) Le secteur corticotrope (p. 110)

Métopirone - Le test à la métopirone a été réalisé parallèlement à l'hypoglycémie dans 6 cas.

- Dans un cas, on observe une absence de réponse à la métopirone alors que la réponse à l'hypoglycémie est faible.

- Inversement, dans un cas on observe une réponse faible à la métopirone, sans réponse à l'hypoglycémie.

Test lysine vasopressine - a été réalisé dans 4 cas parallèlement à l'hypoglycémie :

- Positif dans deux cas. Dans l'un des cas, la cortisolémie n'a pas été dosée sous hypoglycémie. Dans l'autre cas, la réponse en cortisol, sous hypoglycémie, est faible.

Le cycle nycthémeral du cortisol : dans un cas on observe une conservation du cycle alors que la réponse en cortisol est nulle sous hypoglycémie et que la réponse à la métopirone est faible.

#### b) Le secteur somatotrope (p. 111)

5 tests à l'arginine ont été pratiqués. On ne note aucune réponse somatotrope. Nos résultats mettent donc en évidence :

- l'atteinte précoce du secteur somatotrope dans les insuffisances antéhypophysaires avec, en ce qui concerne nos cas étudiés, l'absence quasi complète de réactivité somatotrope alors que peut persister une faible réactivité au cours des tests d'exploration de la fonction corticotrope.

### 2) Retards de Croissance

#### a) Comparaison de l'hypoglycémie avec les autres tests dynamiques explorant la fonction corticotrope (p. 112)

- Métopirone - Le test à la métopirone a été pratiqué lors de 8 explorations de retard de croissance. On observe 6 réponses normales correspondant, dans 3 cas, à une réponse en cortisol normale sous hypoglycémie, dans 1 cas à une réponse nulle (mais avec baisse insuffisante de la glycémie).





Dans 2 cas, les résultats du test à la métopirone sont insuffisants correspondant, dans 1 cas, à une réponse en cortisol normale sous hypoglycémie, dans l'autre cas à une absence de réponse en cortisol sous hypoglycémie.

- Test lysine vasopressine - Il a été pratiqué dans 4 cas - normal 3 fois/4 - Dans 1 cas, on n'a pas de sortie de cortisol sous lvp, ceci s'accompagne d'une réponse en cortisol normale sous hypoglycémie alors que le test à la métopirone est négatif.

On remarque la dissociation des résultats en ce qui concerne l'exploration du secteur corticotrope.

b) Comparaison des résultats de l'hypoglycémie avec les autres tests explorant la fonction somatotrope (p. 113).

Sur les 22 retards de croissance explorés, 14 ont eu un test à l'arginine, 4 ont eu hypoglycémie, arginine et dosage de GH après effort.

- Dans 4 cas, les réponses sont concordantes avec réponse satisfaisante sous hypoglycémie et sous arginine.

Dans 4 cas, il n'y a pas de sortie de GH sous hypoglycémie ou arginine. En cas de réponse discordante, on peut observer les points suivants :

- 3 réponses positives à l'hypoglycémie s'accompagnent d'absence de réponse à l'arginine et à l'effort.

- Dans un cas de non réponse à l'hypoglycémie et à l'arginine, on observe une sortie de GH après effort.

- Par contre, dans un seul cas, on observe une réponse positive sous arginine s'accompagnant de non réponse à l'hypoglycémie.

- Enfin, dans un cas également, l'hypoglycémie ne produit pas de sortie de GH alors que l'épreuve d'effort est positive.

Donc, comme on le retrouve dans la littérature, les résultats entre les différents tests de stimulation ne concordent pas toujours, prouvant que les mécanismes d'action des stimuli sont différents.

Il est donc utile de pratiquer plusieurs tests de stimulation de GH lors de l'exploration d'un retard de croissance et, en particulier, le test après effort.

Dans notre série, l'analyse des résultats montre que l'on obtient plus de sortie de GH sous insuline que sous arginine.



### 3) Adénomes chromophobes

a) Comparaison de l'hypoglycémie avec les tests explorant l'axe corticotrope (p. 114 )

#### - En préopératoire

La métopirone pratiquée dans 2 cas donne 2 réponses faibles accompagnant une réponse négative à l'hypoglycémie, et une réponse faible.

La LVP pratiquée dans 1 cas donne une réponse subnormale accompagnant une réponse faible à la métopirone, et également faible à l'hypoglycémie.

#### - En post opératoire

Le test à la métopirone a été pratiqué dans 5 cas :

- . 2 réponses normales accompagnant des réponses normales à l'hypoglycémie.
- . 2 réponses nulles accompagnant une réponse subnormale à l'hypoglycémie. Dans l'autre cas, le cortisol n'a pas été dosé sous hypoglycémie.
- . 1 réponse faible sans que le cortisol ait été dosé sous hypoglycémie.

Le test LVP a été pratiqué dans 3 cas :

- . 2 réponses faibles sans cortisol dosé sous hypoglycémie.
- . 1 absence de réponse accompagnant une réponse à la métopirone nulle, et une réponse subnormale du cortisol sous hypoglycémie.

b) Comparaison de l'hypoglycémie avec les tests explorant l'axe somatotrope (p. 115)

#### - En préopératoire

Le test à l'arginine pratiqué dans 1 cas est normal alors qu'on n'a pas de réponse GH à l'hypoglycémie.

Le test lDopa pratiqué dans 2 cas montre 2 absences de réponse correspondant à des hypoglycémies négatives.

#### - En post opératoire

Le test à l'arginine pratiqué dans 5 cas donne 5 réponses négatives correspondant à 5 hypoglycémies négatives.

De même, on note 2 résultats négatifs au test à la lysine accompagnant des hypoglycémies négatives.



#### 4) Craniopharyngiomes

a) Comparaison de l'hypoglycémie avec les tests explorant le secteur corticotrope (p. 116)

##### - En préopératoire

Le test à la métopirone pratiqué dans 2 cas donne une réponse faible, alors que la réponse en cortisol est normale sous hypoglycémie, et une réponse normale avec réponse en cortisol normale sous hypoglycémie.

Le test LVP pratiqué dans 2 cas donne 2 réponses normales accompagnant une réponse normale à l'hypoglycémie et faible à la métopirone, et une réponse normale à l'hypoglycémie et à la métopirone dans l'autre cas.

Le cycle nycthéméral du cortisol pratiqué dans un cas est normal.

##### - En post opératoire

Le test à la métopirone a été pratiqué 2 fois : une réponse nulle accompagnant une absence de réponse en cortisol à l'hypoglycémie, et une réponse normale accompagnant une réponse faible en cortisol après insuline.

Le test à la LVP pratiqué dans un cas montre une réponse faible accompagnant des tests hypoglycémie et métopirone négatifs.

Le cycle nycthéméral du cortisol pratiqué dans 2 cas montre la conservation du cycle chez un sujet sous cortico-thérapie alors que hypoglycémie et métopirone sont négatives.

b) Comparaison de l'hypoglycémie avec les tests dynamiques explorant la fonction somatotrope (p. 117)

En préopératoire, comme en post opératoire, on observe constamment une absence de réactivité somatotrope à tous les tests pratiqués.

##### En conclusion

Dans les 2 cas étudiés en préopératoire persiste une réactivité corticotrope alors que la fonction somatotrope est abolie.

En post opératoire, la fonction corticotrope ne persiste que dans 1 cas sur 3. Mais, le petit nombre de cas étudiés ne nous permet aucune conclusion sinon que l'abolition de la fonction somatotrope précède celle de la fonction corticotrope.





## 5) Acromégalias

a) Comparaison de l'hypoglycémie avec les autres tests explorant le secteur corticotrope (p. 118)

### - En préopératoire

Le test à la métopirone a été pratiqué dans 3 cas. Il est normal dans ces 3 cas, contrastant dans 1 cas avec une absence de réponse à l'hypoglycémie.

Le test à la LVP pratiqué dans 1 cas est négatif, contrastant avec une réponse normale à la métopirone et à l'hypoglycémie.

Le cycle nycthéméral du cortisol n'a été réalisé que dans un cas. Il est conservé, contrastant avec une absence de réponse à l'hypoglycémie tandis que le test à la métopirone donne une réponse normale.

### - En post opératoire

Le test à la métopirone pratiqué dans 4 cas montre 3 réponses normales. Dans un cas, une réponse normale accompagne une absence de réponse à l'hypoglycémie. A l'inverse, dans un cas une réponse nulle à la métopirone accompagne une bonne réponse en cortisol à l'hypoglycémie.

Le test LVP pratiqué dans un cas montre une réponse faible, contrastant avec une réponse normale à la métopirone et sous hypoglycémie.

Dans un cas, les variations nycthémérales du cortisol sont abolies alors que la réponse à l'hypoglycémie est conservée ainsi qu'au test à la métopirone.

b) Comparaison des résultats de l'hypoglycémie avec les autres tests explorant la fonction somatotrope (p. 119)

### - En préopératoire

Le test à l'arginine pratiqué dans 2 cas montre, dans un cas, un taux de GH bas répondant à l'arginine (4 — 39), alors que sous hypoglycémie le taux de départ de GH est élevé (36) et s'élève sous hypoglycémie (60)

L'HGP a été pratiquée dans 3 cas et montre une absence de freinage de GH dans 2 cas.

### - En post opératoire

L'arginine pratiquée dans 4 cas :

. Dans 2 cas, on observe des taux de GH bas, ne s'élevant pas sous arginine, résultats concordant avec ceux de l'hypoglycémie.



. Dans 2 cas, le taux de départ de GH est élevé et ne subit pas de modification sous arginine, contrastant, dans un cas, avec une réponse normale de GH sous hypoglycémie, dans l'autre cas avec un taux de départ bas ne s'élevant pas sous hypoglycémie.

L'hyperglycémie provoquée pratiquée dans 3 cas :

. Dans 2 cas les taux de départ sont bas, sans modification sous HGP, ce qui concorde avec les résultats de l'hypoglycémie.

. Dans un cas, le taux de départ de GH est élevé, sans modification au cours de l'HGP alors que le test à l'insuline est normal.

### En conclusion

On observe la fréquence des réponses dissociées aux différents tests d'exploration :

- En ce qui concerne la fonction corticotrope, l'hypoglycémie semble être plus souvent perturbée que la réponse à la métopirone.
- En ce qui concerne la fonction somatotrope en post opératoire, lorsque les taux de GH sont bas, ils ne s'élèvent pas sous stimulation hypoglycémie ou arginine.

### 6) Les syndromes aménorrhées-galactorrhées

T. à prolactine en préopératoire

Syndromes AG avec hyperprolactinémie, non opérés

a) Comparaison du test à l'insuline avec les autres épreuves explorant l'axe corticotrope (p. 120)

Le test à la métopirone a été pratiqué 9 fois : 8 réponses normales, une réponse un peu faible correspondant à une faible réponse à l'hypoglycémie (dans un cas, la réponse à la métopirone est normale alors que la réponse en cortisol sous hypoglycémie est faible).

Le test à la LVP a été pratiqué 3 fois. Il est normal, correspondant avec 2 réponses en cortisol normales sous hypoglycémie et avec une réponse faible.

b) Comparaison du test à l'insuline avec les autres épreuves dynamiques explorant l'axe somatotrope (p. 121)

Le test à l'arginine n'a été pratiqué que dans 2 cas: les 2 réponses sont normales. Dans 1 cas, la réponse GH à l'hypoglycémie était nulle, normale dans l'autre cas.



Le test à la LDopa, avec dosage de GH, a été pratiqué 7 fois, on ne note qu'une seule élévation de GH sous LDopa, alors que la réponse à l'hypoglycémie était normale 3 fois, faible une fois. Dans un cas, à l'inverse, bonne réponse GH sous LDopa alors que la réponse à l'hypoglycémie est nulle.

#### T. à prolactine opérées

a) Comparaison de l'hypoglycémie avec les autres tests dynamiques explorant la fonction corticotrope (p. 122)

La métopirone a été pratiquée 2 fois : une réponse normale correspondant à une réponse normale à l'hypoglycémie, et une réponse faible alors qu'il y a une bonne sortie de cortisol sous hypoglycémie (chez une malade sous cortico-thérapie).

b) Comparaison de l'hypoglycémie avec les autres tests dynamiques explorant la fonction somatotrope

Le test à l'arginine a été pratiqué 3 fois : une réponse nulle correspondant à une réponse GH normale sous hypoglycémie, une réponse faible et une réponse normale correspondant à 2 réponses nulles sous hypoglycémie.

Le test à la LDopa n'a été pratiqué qu'une seule fois : la réponse est nulle correspondant à une réponse nulle à l'hypoglycémie et à l'arginine.

#### En conclusion

On insiste, une fois encore, sur la fréquence des réponses dissociées aux différents tests d'exploration, en préopératoire comme en post opératoire. Dans les 2 cas, la réponse corticotrope est le plus souvent conservée alors que la réponse somatotrope à l'hypoglycémie est deux fois plus souvent abolie.

#### 7) Les hypogonadismes

##### Les hypogonadismes d'origine centrale

a) Comparaison de l'hypoglycémie avec les autres tests dynamiques explorant la fonction corticotrope (p. 122)

5 tests à la métopirone et 2 LVP ont été pratiqués :

- Dans un cas, la réponse à la métopirone est normale contrastant avec une réponse faible en cortisol sous hypoglycémie.
- A l'inverse, dans un cas la réponse à la métopirone est faible alors que le cortisol s'élève normalement après insuline.





- Les deux réponses à la LVP sont normales s'accompagnant de réponses en cortisol normales sous insuline.

b) Comparaison de l'hypoglycémie avec les autres tests explorant l'axe somatotrope (p. 123)

Peu d'autres tests d'exploration ont été pratiqués, on note cependant :

- Une réponse en GH normale sous arginine sans sortie de GH sous hypoglycémie.
- Au contraire, une réponse GH normale sous hypoglycémie avec absence de réponse GH sous lysine

#### Les hypogonadismes d'origine périphérique

a) Comparaison de l'hypoglycémie avec les autres tests explorant l'axe corticotrope (p. 124)

5 tests à la métopirone ont été pratiqués, ils sont normaux accompagnant 4 réponses normales en cortisol sous hypoglycémie, et une réponse faible.

b) Comparaison de la réponse GH avec les autres tests explorant l'axe somatotrope (p. 125)

Le test à l'arginine a été pratiqué dans 3 cas, il ne s'accompagne pas de sortie de GH dans ces 3 cas contrastant avec deux bonnes réponses en GH sous hypoglycémie et une faible.

#### En conclusion

On constate, ici encore, l'importance de la dissociation des résultats selon les tests pratiqués avec, dans ce groupe, plus d'absence de réponse à l'hypoglycémie qu'à la métopirone.



#### D. CONCLUSION

Bien que notre étude n'ait porté que sur de petites séries, et que les différents tests d'exploration n'aient pas été pratiqués systématiquement chez un même malade, nous avons mis en évidence :

- La dissociation fréquente des réponses aux différents tests d'exploration, tant pour le secteur corticotrope que pour le secteur somatotrope.
- Dans la série des retards de croissance que nous avons étudiés, l'hypoglycémie donne plus de réponses physiologiques que le test à l'arginine, le test à l'effort semblant donner encore plus de résultats positifs.
- En ce qui concerne les atteintes diencéphaliques, d'origine tumorale, l'atteinte somatotrope précède l'atteinte corticotrope, ce qui est classique. Le test à l'insuline nous a semblé également plus précocement perturbé que le test à la métopirone, alors que le cycle nycthémeral du cortisol est conservé même lorsque les réponses à la métopirone et à l'hypoglycémie sont abolies.

Nous concluerons ce chapitre sur :

- La nécessité de pratiquer systématiquement plusieurs tests d'exploration de la fonction somatotrope lors de l'étude de retards de croissance avant de conclure à un déficit en hormone de croissance.
- L'étude de l'axe corticotrope devant associer test à l'insuline métopirone, LVP et cycle nycthémeral du cortisol, même chez des sujets sous cortico-thérapie.



Insuffisances Antéhypophysaires

Tests dynamiques explorant la fonction corticotrope

|       | Hypoglycémie<br>Cortisol ACTH | Métopirone | LVP<br>Cortisol ACTH | Cycle ACTH<br>Cortisol     |
|-------|-------------------------------|------------|----------------------|----------------------------|
| TAG 1 | 0                             | 2,8        | 24<br>13             |                            |
| COM 2 |                               | 0          | 5,4<br>4,8           | 33<br>67                   |
| BOY 3 | 0                             | 4,9        |                      | 12<br>8,87<br>7,66<br>3,25 |
| TAF 4 | 4                             | 0          |                      |                            |
| GEN 5 | 0                             |            |                      |                            |
| PIC 6 |                               | 0,36       | 2<br>13              | 2<br>1<br>0<br>0           |
| DEV 7 | 4                             | 1,1        | 13,2<br>20,4         | 58<br>58                   |

Tableau 21

Hypoglycémie - maximum d'augmentation du cortisol ( $\mu\text{g}/100\text{ml}$ ), d'ACTH  
picog. /ml

Métopirone - élévation du composé S dans les urines (mg/24h)

LVP - élévation du cortisol ou de l'ACTH sous LVP

Cycle ACTH cortisol





Insuffisances Antéhypophysaires

Tests dynamiques explorant la fonction somatotrope

|       | Hypoglycémie | Arginine |
|-------|--------------|----------|
| TAG 1 | 0            | 0        |
| COM2  | 0            |          |
| BOY 3 | 0            | 0        |
| TAF 4 | 0            | 0        |
| GEN 5 | 4            | 0        |
| PIC 6 | 0            | 0        |
| DEV 7 | 0, 2         |          |

Tableau 22

Les résultats des tests explorant la fonction somatotrope sont exprimés par l'élévation maximale de GH (ng/ml).



Tests dynamiques explorant la fonction corticotrope

|             | Hypoglycémie |      | Métopirone | LVP         |           |
|-------------|--------------|------|------------|-------------|-----------|
|             | Cortisol     | ACTH |            | Cortisol    | ACTH      |
| VIL 1       | 18,5         |      | 7,6        |             |           |
| LAV 2<br>*  | 11,8         |      | 11,7       | 9,8<br>25,6 |           |
| FRE 3<br>*  | 0            |      | 2,7        | 16<br>28,8  |           |
| FRE 3b      | 5,7          |      |            |             |           |
| FER 4<br>*  | 0            | 0    | 8,8        |             |           |
| MAR 5<br>*  | 16,6         |      |            |             |           |
| CHA 6       | 20,6         |      |            |             |           |
| TAI 7       | 10,45        |      | 2,5        | 16,6<br>3,7 |           |
| PRO 8       | 7            |      | 14,4       |             |           |
| ARA 9       | 2            |      |            |             |           |
| FAR 10      | 10,8         |      |            |             |           |
| MAR 11      | 14,1         |      |            |             |           |
| DUC 12      | 7,25         |      |            |             |           |
| CLA 13      | 12           |      | 11,4       |             |           |
| MON 14      | 6,6          |      | 23,9       | 13<br>25,5  | 90<br>107 |
| ALB 15<br>* | 14           |      |            |             |           |
| DEN 16      | 12           |      |            |             |           |
| FAY 17      | 2            |      |            |             |           |
| DOC 18      | 8,2          |      |            |             |           |
| BON 19      | 10,2         |      |            |             |           |
| MYS 20      | 24,7         | 162  |            |             |           |
| CAS 21      | 8,7          | 44   |            |             |           |

Tableau 23

\* Baisse insuffisante de la glycémie



Retards de Croissance

Tests dynamiques explorant la fonction somatotrope

|          | Hypoglycémie | Arginine | Effort | LDopa | TRF |
|----------|--------------|----------|--------|-------|-----|
| VIL 1    | 34           | 51       |        |       |     |
| * LAV 2  | 0            | 4        |        |       |     |
| * FRE 3  | 0            | 2        | 10     |       |     |
| FRE 3b   | 0            |          |        |       |     |
| * FER 4  | 20           | 7        |        |       |     |
| * MAR 5  | 7            | 0        |        |       |     |
| CHA 6    | 4            |          |        |       |     |
| TAI 7    |              | 141      |        |       |     |
| PRO 8    | 13           | 12       |        |       |     |
| ARA 9    | 34           | 0        |        |       |     |
| MY 20    | 8            | 0        | 0      |       |     |
| FAR 10   | 0            | 0        | 1,4    |       |     |
| MAR 11   | 17,9         | 9        |        |       |     |
| DUC 12   | 0            |          |        |       |     |
| CLA 13   |              | 0        | 4      |       |     |
| MON 14   | 0            | 0        |        | 0     | 0   |
| * ALB 15 | 3            |          |        |       |     |
| DEN 16   | 12           |          |        |       |     |
| FAY 17   | 8            |          |        |       |     |
| DOC 18   | 0            |          |        |       |     |
| BOI 19   | 0            | 0        | 0      |       |     |
| CAS 21   | 10,8         |          |        |       |     |

Tableau 24

\* Baisse insuffisante de la glycémie





# Adénomes Chromophobes

## Tests dynamiques explorant la fonction corticotrope

### En préopératoire

|        | Hypoglycémie | Métopirone | LVP<br>Cortisol | ACTH      | Cycle         |
|--------|--------------|------------|-----------------|-----------|---------------|
| LEG 8  | 0            | 2, 3       |                 |           |               |
| COU 9  | 3            | 6, 6       | 4, 2<br>9, 6    | 60<br>140 | 8, 1<br>21, 9 |
| TEN 10 | 9, 6         |            |                 |           |               |

### En post opératoire

|       | Hypoglycémie | Métopirone | LVP<br>Cortisol | ACTH      | Cycle                          |
|-------|--------------|------------|-----------------|-----------|--------------------------------|
| VIL 1 | 6, 4         | 26, 8      |                 |           |                                |
| BOU 2 |              |            |                 |           |                                |
| DEL 3 | 8, 2         | 10, 9      |                 |           | 18, 2<br>11, 9<br>4, 9<br>8, 1 |
| GRO 4 |              |            | 6, 1<br>8, 2    |           |                                |
| ROU 5 |              | 4, 4       | 8, 7<br>12      |           |                                |
| GON 6 |              |            |                 |           |                                |
| LEG 8 | 5, 9         | 0, 8       | 2, 7<br>3       | 31<br>186 |                                |

Tableau 25



Adénomes Chromophobes

Tests explorant la fonction somatotrope

En préopératoire

|        | Hypoglycémie | Arginine | Lysine | LDopa       |
|--------|--------------|----------|--------|-------------|
| DES 8  | 8            | 71       |        | 3<br>5<br>2 |
| COU 9  | 1            |          |        | 0           |
| TEN 10 | 19,8         |          |        |             |

En post opératoire

|       | Hypoglycémie | Arginine | Lysine | LDopa |
|-------|--------------|----------|--------|-------|
| VIL 1 | 0            | 2        |        |       |
| BOU 2 | 0            | 0        |        |       |
| DEL 3 | 0            | 0        | 0      |       |
| GRO 4 | 0            |          |        |       |
| ROU 5 | 0            | 0        | 0      |       |
| GON 6 | 0            |          |        |       |
| LEG 8 | 2            | 2        |        |       |

Tableau 26



Craniopharyngiomes

Tests dynamiques explorant la fonction corticotrope

En préopératoire

|       | Hypoglycémie | Métopirone | LVP      |      |
|-------|--------------|------------|----------|------|
|       |              |            | Cortisol | ACTH |
| GIB 2 | 12           | 37, 1      | 28<br>40 |      |
| GOU 4 | 12           | 4, 4       | 9<br>16  |      |

En post opératoire

|       | Hypoglycémie | Métopirone | Lysine       |          | Cycle<br>cort.                | ACTH                 |
|-------|--------------|------------|--------------|----------|-------------------------------|----------------------|
|       |              |            | Cortisol     | ACTH     |                               |                      |
| REC 1 | 0            | 0          | 3, 6<br>7, 8 | 25<br>40 | 2, 4<br>19, 8<br>7, 5<br>3, 9 |                      |
| AS 3  | 3, 6         | 18, 3      |              |          |                               |                      |
| CAR 5 | 2, 4         | 2, 74      |              |          | 8, 3<br>1, 2<br>1, 5<br>9, 6  | 86<br>92<br>90<br>80 |

Tableau 27





Craniopharyngiomes

Tests dynamiques explorant la fonction somatotrope

En préopératoire

|       | Hypoglycémie | Arginine | Lysine |
|-------|--------------|----------|--------|
| GIB 2 | 0            | 0        | 0      |
| GOU 4 | 0            | 1,7      |        |

Post opératoire

|       | Hypoglycémie | Arginine | Lysine | HGP |
|-------|--------------|----------|--------|-----|
| REC 1 | 0            | 0        |        |     |
| AS 3  | 0            | 0        |        |     |
| CAR 5 | 0,9          | 0        |        |     |

Tableau 28



## Acromégalies

### Résultats des tests dynamiques explorant la fonction corticotrope

#### En préopératoire

|       | Hypoglycémie<br>Cort. ACTH | Métopirone | LVP    | Cycle ACTH<br>Cortisol    |
|-------|----------------------------|------------|--------|---------------------------|
| FON 1 | 8,4                        | 43,3       |        |                           |
| FLA 3 | 0                          | 39,7       |        | 14,8<br>19,7<br>11<br>3,6 |
| SAL 5 | 6,6 0                      | 33,6       | 7<br>5 |                           |
| BRU 7 | 0 12                       |            |        |                           |

#### En post opératoire

|       | Hypoglycémie<br>Cort. ACTH | Métopirone | LVP    | Cycle ACTH<br>Cortisol     |
|-------|----------------------------|------------|--------|----------------------------|
| FLA 3 | 0                          | 20         |        |                            |
| MON 4 | 9                          | 22         | 3<br>7 |                            |
| NOM 6 | 9,6 62                     | 12         |        |                            |
| MER 9 | 0                          |            |        |                            |
| MERL2 | 38                         | 0          |        | 18,2<br>10,6<br>11<br>15,2 |

Tableau 29



## Acromégalies

### Résultats des tests dynamiques explorant la fonction somatotrope

#### En préopératoire

|       | Hypoglycémie   | Arginine | HGP      | LDopa | TRH |
|-------|----------------|----------|----------|-------|-----|
| FON 1 | 5<br>3<br>0    | 2        | 2        | 2     |     |
| FLA 3 | 29<br>35<br>6  |          | 12<br>16 |       |     |
| SAL 5 | 36<br>60<br>24 | 4<br>39  | 24<br>25 |       |     |
| BRU 7 | 10<br>18<br>8  |          |          |       |     |
| LOR 8 | 33<br>34<br>1  |          |          |       |     |

#### En post opératoire

|       | Hypoglycémie      | Arginine   | HGP      | LDopa  | TRH      |
|-------|-------------------|------------|----------|--------|----------|
| FLA 3 | 2<br>5<br>3       | 14<br>15   |          |        | 20<br>20 |
| MON 4 | 5<br>14<br>9      | 15<br>12   | 19<br>16 | 9<br>6 |          |
| NOM 6 | 3<br>4,4<br>1,4   | 2,7<br>3,3 | 2,5<br>1 |        | 2,5<br>8 |
| MER 9 | 2,9<br>3,2<br>0,3 |            |          |        |          |
| MERL2 | 2<br>0            | 3,5<br>2,5 | 8<br>6   |        | 3<br>6,5 |





Aménorrhées Galactorrhées avec hyperprolactinémie non opérées

Tests dynamiques explorant la fonction corticotrope

|        | Hypoglycémie | Métopirone | LVP<br>Cortisol | ACTH      |
|--------|--------------|------------|-----------------|-----------|
| GIL 1  | 19           | 21,6       |                 |           |
| MAR 3  | 9            |            |                 |           |
| SAU 4  | 13,5         | 11,6       | 8,4<br>14,4     |           |
| JOU 5  | 9            |            |                 |           |
| BRE 6  | 8,4          |            |                 |           |
| MAS 7  | 10           | 9,2        | 15,8<br>28      |           |
| PER 8  | 9,5          | 20,2       |                 |           |
| FAY 10 | 1,2          | 7,3        | 15<br>22        | 64<br>103 |
| PAT 11 | 15           |            |                 |           |
| DEL 12 | 11           | 26,8       |                 |           |
| ROS 13 | 13           | 8,6        |                 |           |
| DIK 15 | 12,8         | 20,3       |                 |           |
| VIR 16 | 15,3         |            |                 |           |
| ROB 17 | 25,4         |            |                 |           |
| DEC 18 | 17,4         |            |                 |           |
| FAI 20 | 3,3          | 33         |                 |           |
| PIQ 21 | 9,6          |            |                 |           |

Tableau 31



Aménorrhées Galactorrhées avec hyperprolactinémie non opérées

Tests dynamiques explorant la fonction somatotrope

|        | Hypoglycémie | Arginine | LDopa | Lysine | Cycle      | TRF ou HGP       |
|--------|--------------|----------|-------|--------|------------|------------------|
| GIL 1  | 0            |          | 13    |        |            |                  |
| MAR 3  | 26,5         |          |       |        |            |                  |
| SAU 4  | 11,4         |          |       |        |            |                  |
| JOU 5  | 11           |          | 0     |        |            |                  |
| BRE 6  | 39,5         |          |       |        |            |                  |
| MAS 7  | 7            | 7        | 0     | 0      | 9,5<br>1,5 |                  |
| PER 8  | 0            | 84       | 0     |        |            | 0                |
| FAY 10 | 0            |          |       |        |            |                  |
| PAT 11 | 15           |          |       |        |            |                  |
| DEL 12 | 16           |          |       |        |            | 2,6<br>2,6 (HGP) |
| ROS 13 | 3            |          | 0,5   |        |            | 4<br>5 (HGP)     |
| DIK 15 | 43           |          | 0     |        |            | 3                |
| VIR 16 | 46           |          |       |        |            |                  |
| ROB 17 | 9,55         |          | 0,5   |        |            |                  |
| DEC 18 | 30           |          |       |        |            |                  |
| FAI 20 | 2,2          |          |       |        |            |                  |
| PIQ 21 | 10,5         |          |       |        |            |                  |

Tableau 32



Adénomes à prolactine opérés

Tests dynamiques explorant la fonction corticotrope

|             | Hypoglycémie<br>Cort. ACTH | Métopirone | LVP |
|-------------|----------------------------|------------|-----|
| PER 8       | 24,6                       |            |     |
| * PET 9     |                            |            |     |
| FAY 10<br>* | 12,4                       | 5          |     |
| PAT 11      | 19                         |            |     |
| JAQ 14      | 6,5                        |            |     |
| VER 19      | 12,3                       | 33         |     |
| FRI 20      | 4,8                        |            |     |

Tableau 33

\* Malades sous corticothérapie





Adénomes à prolactine opérés

---

Tests dynamiques explorant la fonction somatotrope

|        | Hypoglycémie | Arginine | LDopa | TRF | HGP |
|--------|--------------|----------|-------|-----|-----|
| PER 8  | 0            | 6        | 0     | 0   |     |
| PET 9  | 0            | 2,5      |       |     |     |
| FAY 10 | 0            |          |       |     |     |
| PAT 11 | 37           |          |       |     |     |
| JAQ 14 | 18,8         |          |       |     |     |
| VER 19 | 9,4          | 0        |       |     | 0,6 |
| FRI 20 | 11,25        |          |       |     |     |

Tableau 34



Hypogonadismes d'origine centrale

Tests dynamiques explorant la fonction corticotrope

|        | Hypoglycémie | Métopirone | LVP           |
|--------|--------------|------------|---------------|
| FAR 1  | 15, 9        |            |               |
| ROS 2  |              |            |               |
| GEN 3  | 19, 2        |            |               |
| VIA 5  | 11, 7        |            |               |
| KHO 7  | 16           |            |               |
| MUN 8  | 10           |            |               |
| VER 12 | 4, 8         | 8, 9       |               |
| TON 13 | 14           | 7, 6       | 9, 6<br>23, 7 |
| GON 14 | 8, 8         | 24         |               |
| NIA 16 | 13, 2        | 29, 4      |               |
| GAN 18 | 18, 7        |            |               |
| GRE 15 | 13, 5        | 4, 8       | 15<br>28, 8   |

Tableau 35



Hypogonadismes d'origine centrale

Tests dynamiques explorant la fonction somatotrope

|        | Hypoglycémie | Arginine | LDopa | Lysine | HGP       |
|--------|--------------|----------|-------|--------|-----------|
| FAR 1  | 7,5          |          | 0     |        |           |
| ROS 2  | 4            |          |       |        |           |
| GEN 3  | 5,4          |          |       |        |           |
| VIA 5  | 16,2         |          |       |        |           |
| KHO 7  | 16           |          |       |        |           |
| MUN 8  | 8            |          |       |        |           |
| VER 12 | 13           |          |       |        | 10<br>3,2 |
| TON 13 | 8,5          |          |       |        |           |
| GON 14 | 0            | 7,4      |       |        |           |
| NIA 16 | 12,7         |          |       |        |           |
| GAN 18 | 5            |          |       |        |           |
| GRE 15 | 10           |          |       | <2     |           |

Tableau 36





Hypogonadismes d'origine périphérique

Tests dynamiques explorant la fonction corticotrope

|         | Hypoglycémie | Métopirone                  | LVP |
|---------|--------------|-----------------------------|-----|
| GEN 4   | 6, 6         | 31                          |     |
| GIN 6   | 2, 2         |                             |     |
| DUC 9   | 14, 2        | 25, 5<br>(plasma-<br>tique) |     |
| VAR 10  | 9, 4         | 15                          |     |
| RIC 11  | 5, 4         | 18                          |     |
| BIL 19  | 14, 4        |                             |     |
| LEM 20  | 1            |                             |     |
| DUP 21  | 22           |                             |     |
| DUPR 22 | 16           |                             |     |
| GOB 23  | 12           |                             |     |
| GENT 17 | 5, 1         | 14, 5                       |     |

Tableau 37



Hypogonadismes d'origine périphérique

Tests dynamiques explorant la fonction somatotrope

|         | Hypoglycémie | Arginine | Cycle |
|---------|--------------|----------|-------|
| GEN 4   | 5            |          |       |
| GIN 6   | 15           |          |       |
| DUC 9   | 0            |          |       |
| VAR 10  | 65           |          |       |
| RIG 11  | 4            |          | 2,7   |
| BIL 19  | 0            |          |       |
| LEM 20  | 1,5          |          |       |
| DUP 21  | 5,6          | 0        |       |
| DUPR 22 | 12           | 0        |       |
| GOB 23  | 14           | 0        |       |
| GENT 17 | 0            |          |       |

Tableau 38



## CONCLUSIONS

Notre travail comporte l'étude de 137 épreuves d'hypoglycémie provoquée par l'insuline pratiquée chez 14 témoins et dans 123 cas pathologiques (maladies hypophysaires et extrahypophysaires). Le test est réalisé avec 5 unités d'insuline actrapid par mètre carré de surface corporelle, en intra-veineux, la dose utilisée devant être adaptée à chaque cas clinique.

Nous avons confronté nos résultats aux données de la littérature.

1. - L'étude du mécanisme de la réponse hormonale à l'hypoglycémie induite par l'insuline permet de préciser qu'outre les hormones classiquement hyperglycémiantes (glucagon, catécholamines, hormone de croissance et glucocorticoïdes) d'autres hormones (rénine, aldostérone, parahormone, prolactine) sont également mises en jeu, soit par action directe de l'hypoglycémie sur le diencephale, soit par l'intermédiaire de l'activation du système nerveux autonome.

En ce qui concerne le mode d'action diencephalique de l'hypoglycémie, si le rôle de la glucopénie intracellulaire est admis par tous, la localisation exacte des centres hypothalamiques sensibles à l'hypoglycémie reste encore discutée.

Notre travail rassemble les données de la littérature, souvent contradictoires, concernant le rôle des monoamines cérébrales: lors de l'hypoglycémie, les catécholamines semblent avoir un effet stimulant sur la sécrétion de GH et un effet d'inhibition sur la sécrétion d'ACTH, tandis que la sérotonine activerait à la fois les sécrétions somatotropes et corticotropes.

2. - Les résultats obtenus chez 14 témoins permettent de définir les valeurs moyennes de la réponse physiologique et les limites de cette réponse. Nos résultats sont équivalents aux données de la littérature: la réponse minimum à exiger est, pour une chute de 46% de la glycémie, une élévation de GH de 6,5 ng/ml et une élévation du cortisol de 6 µg/100ml. Il n'y a pas de corrélation entre l'intensité de la chute glycémique et la réponse hormonale. De nombreux facteurs sont susceptibles de faire varier la réponse au test, ceci expliquant l'extrême dispersion des résultats retrouvés chez les témoins.

3. - Les données de la littérature concernant les résultats du test en pathologie sont confrontés à nos propres résultats.

- Dans les insuffisances antéhypophysaires (7 cas)

La sensibilité à l'insuline se traduit par un retard de la restauration de la glycémie, alors que la chute glycémique n'est pas supérieure à celle des témoins. Le secteur somatotrope est plus précocement atteint que le secteur corticotrope.

- Dans les retards de croissance (21 cas)

Les résultats du test sont hétérogènes. La réponse somatotrope est abolie une fois sur trois, la réponse corticotrope étant identique à celle des témoins.





- Dans les tumeurs hypophysaires et dencéphaliques

Notre étude a porté sur :

- 10 adénomes chromophobes
  - 5 craniopharyngiomes
  - 9 acromégalies
  - 21 syndromes aménorrhées-galactorrhées  
dont 7 adénomes à prolactine opérérés
- On retrouve l'atteinte plus précoce du secteur somatotrope.
- Lorsque le test est pratiqué en post opératoire, même sous corticothérapie, il permet de juger de la persistance ou de la récupération d'une réponse corticotrope, et ainsi de l'utilité d'une thérapeutique corticoïde substitutive.
- Dans l'acromégalie opérée (5 cas), la réponse somatotrope semble altérée alors que les chiffres de base de GH sont normalisés.

- Dans les hypogonadismes

Dans des hypogonadismes tant centraux que périphériques (23 cas), il existe une absence fréquente de réponse somatotrope, traduction possible de l'influence des hormones sexuelles sur la sécrétion de l'hormone de croissance.

- En pathologie extrahypophysaire

- Dans la maladie de Cushing (2 cas), la réponse somatotrope est abolie, ce qui est à rapprocher des résultats obtenus sous corticothérapie.
- Au contraire, dans la maladie d'Addison (10 cas), la réponse en hormone de croissance est amplifiée.
- Dans l'insuffisance thyroïdienne périphérique (4 cas), il semble exister une certaine inertie des réponses à la fois corticotrope et somatotrope.

4. - Notre étude de la place du test à l'insuline dans l'exploration dencéphalo hypophysaire repose sur la comparaison de l'hypoglycémie provoquée avec le test à la métopirone, le test à la lysine vasopressine et le cycle nyctéméral du cortisol pour le secteur corticotrope, et avec le test à l'arginine essentiellement pour le secteur somatotrope.

Les résultats obtenus montrent que :

- Si l'hypoglycémie provoquée est d'abord un test rapide d'exploration dencéphalohypophysaire, puisqu'explorant deux secteurs.
- Lors de l'exploration du secteur corticotrope, il doit être couplé au test à la métopirone, au test à la lysine vasopressine, et à l'étude du cycle nyctéméral du cortisol puisqu'il existe une fréquente dissociation des résultats en pathologie. L'association des différents tests pouvant permettre de reconnaître des lésions encore infracliniques et aider à un diagnostic topographique précis.



- Lors de l'étude du secteur somatotrope, nous retrouvons fréquemment des réponses dissociées. Dans notre série de retards de croissance, c'est avec le test à l'insuline que l'on obtient le plus de réponses positives.

Le Président de la Thèse

Professeur P. GUINET

Le Directeur de l'U. E. R. Lyon-Nord

Professeur NEIDHARDT

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le

Le Président de l'Université

Claude Bernard

Professeur D. GERMAIN



B I B L I O G R A P H I E

---

- 1 - ABRAMS R. L. , PARKER M. , BLANCHO S. , REICHLINS S. and  
DAUGHADAY W. H.  
Hypothalamic regulation of growth hormone secretion.  
J. Clin. Invest. , 1965, 43 , 1242 (abstract).  
Endocrinology, 1966, 78 , 605-613.
  
- 2 - ABRAMS R. L. and GRUMBACH M. M.  
The effect of administration of human growth hormone on  
the plasma growth hormone, cortisol, glucose and free  
fatty acid response to insulin. Evidence for growth hormone  
autoregulation in man.  
J. Clin. Invest. , 1971, 50 , 940-950.
  
- 3 - AMATRUDO T. T. , HOLLENGSWORTH D. R. , D'ESOPÀ N. P. , UPTON V.  
and BONDY P. K.  
A study of the mechanism of the steroid withdrawal syndrome.  
Evidence for integrity of hypothalamic pituitary system.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1960, 20 , 339-342.
  
- 4 - ARKY R. A. and FREINKEL N.  
The response of plasma human growth hormone to insulin  
and ethanol induced hypoglycemia in 2 patients with  
isolated adreno corticotropic defect.  
Metabolism, 1964, 13 , 547-550.
  
- 5 - BACHELOT J. , MULLER J. M. , DEBRU J. L. et CHAMBAZ  
Le médecin généraliste et l'exploration moderne de  
l'antéhypophyse.  
Rev. Med. Alpes Franc. , 1973, 2 , 266-273
  
- 6 - BAXTER J. D. and FARSHAM P. H.  
Tissue effects of glucocorticoids.  
Amer. J. Med. , 1972, 53 , 573.





- 7 - BECK P. , KOUMANS J. H. T. , WINTERLING C. A. , STEIN M. F. ,  
DAUGHADAY W. H. and KIPNIS D. M.  
Studies of insulin and growth hormone secretion in human  
obesity.  
J. Lab. Clin. Med. , 1964, 64, 654-667.
- 8 - BENJAMEN F.  
Growth hormone response to insulin hypoglycemia in  
endometrial carcinoma.  
Obstet. Gynecol. , 1974, 43 , 257-261.
- 9 - BERSON S. A. and YALOW R. S.  
Radio immunoassay of ACTH in plasma.  
J. Clin. Invest. , 1968, 47 , 2725-2751
- 10 - BERTRAND J.  
Le dosage radio immunologique de l'hormone de croissance  
humaine.  
Journées Lyonnaises de Médecine, 1973  
in supplement Rev. Lyon Med. , 1973, 43-55
- 11 - BESSER G. M. , CULLEN D. R. , IRVINE W. J. , RATCLIFFE J. G. and  
LANDON J.  
Immuno reactive corticotrophin levels in adreno cortical  
insufficiency.  
Brit. Med. J. , 1971, 1 , 374-376
- 12 - BETHGE H. , NAHMER D. und ZIMMERMANN H.  
Der Insulinhypoglykämie-test als Funktionsprüfung des  
hypothalamus-hypophysen-nebennierenrinden-systems.  
I. Bei Normalpersonen.  
Acta Endocr. , 1967, 54 , 668-679



- 13 - BIVEN C. H. , LEBOVITZ H. E. and FELDMAN J. M.  
Inhibition of hypoglycemia induced growth hormone secretion  
by the serotonin antagonists cyproheptadine and methysergide.  
N. Engl. J. Med. , 1973, 289 , 236-239
- 14 - BLACKHARD J. A. , SMITH B. R. and MERIME T. J.  
Adrenergic receptors control mechanism for growth hormone  
secretion.  
J. Clin. Invest. , 1968, 47 , 1407-1414.
- 15 - BLISS E. L. , MIGEON C. J. , EIKNES K. , SANDBERG A. A. and SAMUEL L. T.  
Effects of insulin, histamine, bacterial pyrogen and the  
antabuse alcohol reaction upon the levels of 17 hydroxy-  
corticosteroid in the peripheral blood of man.  
Metabolism, 1954, 3 , 493-501.
- 16 - BLOOM S. R.  
Endocrine response to insulin hypoglycemia in young calf.  
J. Physiol. Lond. , 1975, 244 (3), 783-803.
- 17 - BLUM C.  
Un nouveau test à l'insuline.  
Presse Med. , 1954, 62 , 1211.
- 18 - BLUM C.  
Effect of insulin induced hypoglycemia on thyroid function  
and thyroxine turn over.  
Eur. J. Clin. Invest. , 1973, 3 , 124-129.
- 19 - BURGER J. A. , SMITH B. R. and MERIME J. T.  
Growth hormone in thyreotoxicosis. Effects of insulin.  
induced hypoglycemia.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1966, 26 , 1257-1260.



20 - CACCIARI E.

GH and ACTH secretion in insulin induced hypoglycemia in normal children.

Folia Endocrinol. (Roma), 1974, 27 , 247-258.

21 - CACCIARI E. , CICOGNANI A. , PIRAZZOLI P. , TASSONI P. ,  
ZAPPULLIA F. , SALARD S. and BERNARDI F.

Relationship among the secretion of ACTH, GH and cortisol during the insulin induced hypoglycemia in the normal and obese child.

J. Clin. Endocr. Metab. , 1975, 40 , 802-806.

22 - CARNELUTTI M. , DEL GUERCIO J. and CHIUMELLO G.

Influence of growth hormone on the pathogenesis of the obesity in child.

J. Pediat. , 1970, 77 , 285-293.

23 - CARROLL B. J. , PEARSON M. J. and MARTIN F. R.

Evaluation of three acute tests of hypothalamic pituitary adrenal function.

Metabolism, 1969, 18 , 476-483.

23 bis- CASSANO C. , TOMBURRANO S. , TOMBURRANO G. et ANDREANI D.

Variations métaboliques et hormonales dans l'hypoglycémie alcoolique.

Rev. Franc. Endocr. Clin. , 1975, 16 , 269-275





- 24 - CAVAGNINI F. and PERACHI M.  
Effect of reserpine on growth hormone response to insulin hypoglycemia and to arginine infusion in normal subjects and hyperthyroid patients.  
J. Endocrinol., 1971, 51, 651-656.
- 25 - CAVAGNINI F.  
Effect of antiserotonergic drug metergoline on the ACTH and cortisol response to insulin hypoglycemia and lysine vaso pressine in man.  
J. Clin. Endocr. Metab., 1976, 43, 306-312.
- 26 - CHALENDAR D.  
Le test à la métopirone en endocrinologie (A propos de 380 observations).  
Thèse Lyon, 1970.
- 27 - CICOGNANI A.  
Behavior of corticotropinemia and cortisolemia in induced insulin hypoglycemia. Evaluation of plasma ACTH with a radio immunological method.  
Minerva Pediatr., 1973, 25, 683-687.
- 28 - COHEN R. J. and DELLER J. J.  
Growth hormone studies in Cushing's syndrome.  
Amer. J. Med. Sci., 1966, 252, 451-455.
- 29 - COPINSHI G., L'HERMITE M., LECLERCQ R., GOLSTEIN J., VANHAELST L., VIRASORO E. and ROBYN C.  
Effect of glucocorticoids on pituitary hormonal response to hypoglycemia. Inhibition of prolactin release.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1975, 40, 442-449.
- 30 - COPINSCHI G.  
Specific inhibition by somatostatin of growth hormone release after hypoglycemia in normal man.  
Clin. Endocrinol. (Oxf), 1974, 3 (4), 411-415.



- 31 - CROUGHS W., SHOPLAN W. and TIDDENS A. W. M.  
Plasma growth hormone response in insulin induced hypoglycemia.  
Helv. Paediat. Acta., 1968, 5, 464-468.
- 32 - CSEPAI K. und ERNST Z.  
Beiträge zur kenntnis der Beziehungen Zwischen Schilddresse und Pankress.  
Munch. Med. Wschr., 1927, 74, 1757
- 33 - DAGNELO P.  
Théories et methodes statistiques  
Ed. J. Duculot, 1969.
- 34 - DE BODO R. C. and ALTSZULER N.  
Insulin hypersensitivity and physiological insulin antagonists.  
Physiology Rev., 1958, 38, 389-445.
- 35 - DE MEYTS P. et FRANCHIMONT P.  
Exploration dynamique de la sécrétion d'ACTH.  
Rev. Franc. Endocr. Clin., 1970, 11, 143-150.
- 36 - DONALD R. A., SALISBURY MURPHY S. and NABARRA J. D. W.  
The plasma corticotrophin response to insulin hypoglycemia, lysine vasopressin and metyrapone in pigs.  
J. Endocrinol., 1968, 41, 509-518.
- 37 - DONALD R. A.  
Plasma immunoreactive corticotrophin and cortisol response to insulin hypoglycemia in normal subject and patients with pituitary disease.  
J. Clin. Endocr. Metab., 1972, 32, 225-231.
- 38 - DONALD R. A.  
A comparison of the melanocyte stimulating hormone and corticotrophin response to hypoglycemia.  
J. Clin. Endocr. Metab., 1973, 36, 925-930.



- 39 - DONALSON C. L. , MILLER D. and FARSHAM P.  
Growth hormone studies in Turner's syndrome  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1968, 28 , 383-385.
- 40 - DONNADIEU M. , GOURMELIN M. et SCHIMPFE R. M.  
Comparaison des différentes épreuves de stimulation  
utilisées pour l'étude de la fonction somatotrope chez  
l'enfant.  
Path. Biol. , 1971, 19 , 293-301.
- 41 - DUDL R. S. , ENSINCK J. W. , PALMER H. E. and WILLIAMS R. H.  
Effect of age on growth hormone secretion in man.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1974, 37 , 11-16.
- 42 - ENSINCK J. W. and WILLIAMS R. M.  
Hormonal and non-hormonal factors modifying man's  
response to insulin.  
In handbook of physiology endocrine pancreas. Stein D. S.  
and Freinkel N. (Eds) Washington D. S. American physiology  
society, 1972, 665.
- 43 - FAGLIA G. , AMBROSI B. , BECK-PECCOZ P. and GIOVANELLI M.  
Disorders of growth hormone and corticotrophin regulation  
in patients with empty sella.  
J. Neuro. Surg. , 1973, 38 , 59-69.
- 44 - FAGLIA G. , AMBROSI B. , BECK-PECCOZ P. and TAVAGLINI P.  
Hypothalamic pituitary adrenal function in patients with  
pituitary tumors.  
Acta Endocr. , 1973, 73 , 223-232.
- 45 - FITOUSSI R.  
Epreuve d'adréalinurie provoquée.  
(Mémoire d'endocrinologie, 1968).
- 46 - FITOUSSI R. , MORNEX R. , BERNIER C. et FOURNIER M.  
Fonction thyroïdienne et catécholamines.  
Journées d'endocrinologie de la Pitié, 1973, 175-181.





47 - FLEICHER Mr.

Proceedings : the corrélation between redox bioassay and radioimmunoassay for adreno corticotrophin during insulin hypoglycemia.

J. Endocrinol. , 1973, 59 , 27-28.

48 - FLEICHER Mr.

Plasma corticotrophin levels during insulin hypoglycemia. Comparison of radio immunoassay and cytochemical assay. Clin. Endocrinol (Oxf), 1974, 3 , 203-208.

49 - FOURNIER M.

Insuffisances antéhypophysaires d'origine hypothalamique. Thèse Lyon, 1975.

50 - FRANCHIMONT P, LEGROS J. et SCHAUB J. C.

Exploration de l'axe hypothalamo hypophyso somatotrope. Rev. Franc. Endocr. Clin. , 1970, 11 , 105-150.

51 - FRANCHIMONT P.

La somatotrophine et les gonadotrophines dans les galactorrhées.

Dans : Sécrétion normale et pathologique de la somatotrophine et des gonadotrophines humaines.

Ed. Masson, 1971, 226-230.

52 - FRANCHIMONT P., DOURUG C., LEGROS J. J., REUTER A. et COLIN C.

Dosage de la prolactine dans les conditions normales et pathologiques.

Ann. Endocr. , 1976, 37 , 127-156

53 - FRANTZ A. G. and RABKIN M. T.

Human growth hormone. Clinical measurement, response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids.

New Engl. J. Med. , 1964, 271 , 1375-1381.



- 54 - FRANTZ A. G. and RABKIN M. T.  
Effect of oestrogens and sex difference on secretion of human growth hormone.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1965, 25, 1470-1480.
- 55 - FRANTZ A. G., KLEINBERG D. L. and NOEL G. L.  
Studies of prolactin in man.  
Recent Progr. - Hormone Res., 1970, 28, 527-590.
- 56 - FRASER T. R. C., ALBRIGHT F. and SMITH P. H.  
The value of glucose tolerance test, the insulin tolerance test, and the glucose insulin tolerance test in the diagnosis of endocrinologic disorders of glucose metabolism.  
J. Clin. Endocr. Metab., 1941, 1, 297-306.
- 57 - FRASER T. R. C.  
Endocrinologic disorders and insulin action.  
Brit. Med. Bull., 1960, 16, 242.
- 58 - FRASER R., JOPLIN G. F., OPIE L. H. and RABINOWITZ D.  
The augmentation insulin tolerance : test for detecting insulin resistance.  
J. Endocrinol., 1962, 25, 299-307.
- 59 - FROHMAN L. A., ACETO T. J. R. and MacGILLIVRAY M. H.  
Studies of growth hormone secretion in children, normal hypopituitary and constitutionally delayed.  
J. Clin. Endocr. Metab., 1967, 27, 1409-1417.
- 60 - GANONG G. W. F.  
Brain mechanisms regulating the secretion of the pituitary gland.  
In the Neuro Sciences third program. Ed. by F. O. Schmitt and F. G. Worden. Cambridge, Mass. Mit. Press, 1974, 549-563.



- 61 - GENAZZAZI A. R. , RUEDI B. , AUBERT M. L. and FELBERT J. P.  
Pituitary response to hypoglycemia in pituitary disorders.  
Horm. Metab. Res. , 1972, 4 , 470-477.
- 62 - GERICH J. E. , SCHEINDER V. , DIPE S. E. , MAUGLOIS M. , KARAM J. H.  
and FORSHAM P. M.  
Characterization of glucagon response to hypoglycemia  
in man.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1974, 38 , 77-82.
- 63 - GERSHBERG H. and LONG C. N. H.  
Observations on pituitary adrenal response following  
epinephrine infusion in man.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1948, 8 , 587-588.
- 64 - GIRARD J.  
Endocrine dysregulation in obesity in childhood. Reactions  
of growth hormone and cortisol to insulin induced  
hypoglycemia.  
Schweiz Med. Wochensch. , 1972, 102 , 1293-1294.
- 65 - GLICK S. M. , ROTH J. , YALOW R. S. and BERSON S. A.  
The regulation of growth hormone secretion.  
Recent progr. Hormone Res. , 1965, 21 , 241-269.
- 66 - GLICK S. M.  
Hypoglycemia threshold for human growth hormone release.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1970, 30 , 619-629.
- 67 - GODARD C.  
Growth hormone and insulin in severe infantile malnutrition.  
Plasma growth hormone response to hypoglycemia.  
Helv. Paediatr. Acta, 1971, 26 , 266-275.
- 68 - GOLDFIEN A. , ZIBELI M. S. , DESPOINTES R. H. and BETHUNE J. E.  
The effect of hypoglycemia on the adrenal secretion of  
epinephrine and norepinephrine in the dog.  
Endocrinology, 1958, 62 , 749-757.





- 69 - GORDON A. G. and MELDIUM B. S.  
Effect of insulin on brain 5 hydroxytryptamine and  
5 hydroxy indole acetic acid of rat.  
Bioch. Pharmacol. , 1970, 19 , 3042-3044.
- 70 - GOTH M.  
Effects of insulin induced hypoglycemia on the plasma  
cortisol and growth hormone levels in obese and diabetic  
persons.  
Endokrinologie, 1972, 60 , 8-16.
- 71 - GREENWOOD F. C. , LANDON J. and STAMP T. C. B.  
Plasma sugar free fatty acids, cortisol and growth hormone  
response to insulin I in control subjects.  
J. Clin. Invest. , 1966, 45 , 429-436.
- 72 - GREENWOOD F. C.  
Growth hormone secretion response to stress in man.  
Nature, 1966, 210 , 540-541.
- 73 - GRUEN P. H.  
Growth hormone response to hypoglycemia in post  
menopausal depressed women.  
Arch. Gen. Psychiatry, 1975, 32 , 31-33.
- 74 - GUISLINA G.  
Response of serum somatotropin to hypoglycemia induced  
with insulin, and oral administration of glucose in obese  
children before and after reducing.  
Folia Endocrinol. (Roma), 1971, 24 , 280-288.
- 75 - HARREL A. , AYALON D. , TOALF R. , PEYSER M. R. , CARDOVA L.  
et LINDNER H. R.  
Variation du taux de STH et LH dans les syndromes de  
galactorrhée:  
Ann. Endocr. , 1972, 33 , 436-439.



- 76 - HATA S. , KUNITA H. and OKAMOTO M.  
Aldosterone response to hypoglycemia. Evidence of  
ACTH mediation.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1976, 43 , 173-177.
- 77 - HARTOG M. GAAFAR M. A. and FRASER R.  
Effect of corticosteroids on serum growth hormone.  
Lancet, 1964, 2 , 376-378.
- 78 - HEDELAND H. , DYNLING J. F. and HOKFELT B.  
The effect of insulin induced hypoglycemia on plasma  
renin activity and urinary catecholamines before and  
following clonidine in man.  
Acta Endocr. , 1972, 71 , 321-330.
- 79 - HIMSWORTH R. L. , CARMEL P. W. and FRANTZ A. G.  
The location of chemoreceptors controlling growth hormone  
secretion during hypoglycemia in primate.  
Endocrinology, 1972, 91 , 217-226.
- 80 - HIPKIN L. J.  
Growth hormone response to hypoglycemia in women with  
secondary amenorrhea.  
J. Reprod. Fertil. , 1974, 40 (2), 375-378.
- 81 - HUNTER W. M. , GLARKE B. F. and DUCAN L. J. P.  
Plasma growth hormone after an overnight fast and  
following glucose loading in healthy and diabetics subjects.  
Metabolism, 1966, 15 , 596-612.
- 82 - HUNTER W. M. and GREENWOOD F. C.  
A radio immuno electrophoretic assay for human growth  
hormone.  
Biochem. J. , 1964 , 91 , 43-56
- 83 - ICHIKAWA J. , NISHIKAI M. , KAWAGOE M. and YOSHIDA K.  
Plasma corticotrophin, cortisol and growth hormone  
response to hypoglycemia in the morning and the evening.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1972, 34 , 895-898.



- 84 - ILLIG R. and PRADER A.

Effect of testosterone on growth hormone secretion in patients with anorchia and delayed puberty.  
J. Clin. Endocr. Metab., 1970, 30, 615-618.

- 85 - JACKSON I. D. M. and MOWAT J. I.

Hypothalamic pituitary adrenal function in obesity and the cortisol secretion rat following prolonged starvation.  
Acta Endocr., 1970, 63, 415-422.

- 86 - JENKINS J. S.

Pituitary adrenal functions in patients with untreated pituitary tumors.  
Lancet, 1968, 2, 940-943.

- 87 - JOB J. C., SIZONENKO P. et MICHEL R.

Variation de l'hormone somatotrope plasmatique au cours de l'hypoglycémie insulinique chez l'enfant normal et dans les insuffisances staturales.  
Arch. Franc. Pediat., 1970, 24, 891-909.

- 88 - JOB J. C., SIZONENKO P. C. et BALAGE M.

Interprétation statistique des épreuves de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance par l'insuline et l'arginine.  
Arch. Franc. Pediat., 1971, 28, 505-520.

- 89 - JOB J. C., LEJEUNE C., CAMLORBE P. et ROSSIER A.

Le nanisme par insuffisance hypophysaire sporadique et idiopathique.  
Arch. Franc. Pediat., 1972, 29, 117-133.





90 - KALB W. J.

Growth hormone response to insulin hypoglycemia in the elderly.

Gerontol. , 1973, 28 , 431-433.

91 - KAPLAN S. L. , ABRAMS C. A. , BELL J. J. , CONTE F. and GRUMBACH M.

Serum growth hormone response to insulin induced hypoglycemia in disorders of growth.

J. Pediat. , 1965, 67 , 956-1959.

92 - KAPLAN S. L. , ABRAMS C. A. L. , BELL J. S. , CONTE F. A. and GRUMBACH M. M.

Growth hormone changes in serum levels of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation.

Pediat. Res. , 1968, 2 , 43-63.

93 - KATSUKI S., ITO M., WATANABE H. , IINO K. , YUJI S. and KONDO S.

Effect of hypothalamic lesions on pituitary adreno cortical response to histamine and methopyrapone.

Endocrinology, 1967, 81 , 941-945.

94 - KATZ S. H. , DHARIVAL A. P. S. and Mac CANN S. M.

Effect of hypoglycemia on content of pituitary growth hormone and hypothalamic growth hormone releasing factor in the rat.

Endocrinology, 1967, 81 , 333-339.

95 - KOH C. S. , KOHN J. , CATT K. J. and BURGER H. G.

Lack of relation between plasma growth hormone levels and small decrements in blood sugar.

Lancet, 1968, 1 , 13-14.

96 - KNOBIL E. and HORCHKISS J.

Growth hormone.

Ann. Rev. Physiol. , 1963, 26 , 47-74.



- 97 - KRIEGER D. T. , GLICK S. , SCHERBERG A. and KRIEGER H. T.  
A comparative study of endocrine tests in hypothalamic disease : circadian periodicity of plasma 11OHCS. Level and growth hormone response to insulin hypoglycemia.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1968, 28 , 1589-1598.
- 98 - KRIEGER D. T. and RIZZO F.  
Abolition of circadian periodicity of plasma 17OHCS level in the rat.  
Am. J. Physiol. , 1968, 215, 959-967.
- 99 - KRIEGER D. T. and RIZZO F.  
Serotonin mediation of circadian periodicity of plasma 17 hydroxycorticosteroids.  
Am. J. Physiol. , 1969, 217, 1703-1707.
- 100 - KRIEGER D. T. , GLICK S. , SLVERBERG A. and KRIEGER H. T.  
A comparative study of endocrine tests in hypothalamic disease. Circadian periodicity of plasma 11 OHCS level , and growth hormone response to insulin hypoglycemia.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1968, 28 , 1589-1598.
- 101 - LANDON J. , WYNN V. and JAMES V. H. T.  
The adreno cortical response to insulin induced hypoglycemia.  
J. Endocrinol. , 1963, 27 , 183-191.
- 102 - LANDON J. , GREENWOOD F. S. , STAMP T. C. and WYNN V.  
The plasma sugar, free fatty acid, cortison and growth hormone response to insulin, and the comparison of this procedure with other tests of pituitary and adrenal function.  
J. Clin. Invest. , 1966, 45 , 437-449.
- 103 - LANDON J.  
Homologous radio immunoassay for plasma levels of corticotrophin in man.  
Lancet, 1968, 1 , 273-276.



104 - LAWRENCE C. , WIEGIENKA C. and GEROLD M.

Comparison of insulin and 2 Deoxy D glucose induced glucopenia as stimulators of growth hormone secretion. Metabolism, 1966, 16 , 245-256.

105 - LEWIS L. D.

Changes in carbohydrate substrates amino acids and ammonia in the brain during insulin induced hypoglycemia. J. Neurochem. , 1974, 23 , 659-671.

106 - LEWIS L. D.

Cerebral energy state in insulin induced hypoglycemia related to blood glucose and to E. E. G. J. Neurochem. , 1974, 23 , 673-679.

107 - LIDDLE G. W. and ISLAND D.

Normal and abnormal regulation of corticotrophin secretion in man. Recent Progres. Hormone Res. , 1962, 18 , 125-165.

108 - LINDSTEN J. , CERASI E. , LUFT R. and HULTQUIST G.

The occurrence of abnormal insulin and growth hormone response to sustained hyperglycemia in a disease with sex chromosome aberration (Turner's syndrome) Acta Endocr. , 1967, 56 , 107-117.

109 - LIPSCOMB H. S. and NELSON D. H.

A sensitive biologic assay for ACTH. Endocrinology, 1962, 71 , 13-23.

110 - LONDON V.

Inhibition of TSH secretion by hypoglycemia. Verh. Dtsh. Ges. Inn. Med. , 1973, 79 , 1235-1237.

111 - LUFT R.

The so called growth hormone of the anterior pituitary. Acta Med. Scand. Suppl. , 1966, 445 , 179-184.





- 112 - LUFT R. , CESARI E. , MADISON L. L. , Von EULER V. S. , De La CASA L.  
and ROOVETE A.  
Effect of a small decrease in blood glucose on plasma  
growth hormone and urinary excretion of catecholamine  
in man.  
Lancet, 1966, 2 , 254.
- 113 - MATHIEU P.  
Neuroamines et controle hypothalamique des secrétions  
antéhypophysaires.  
Lyon Med. , 1976, 235 , 125-137.
- 114 - MEIKLE A. W. , JUBIS W. , MATSUKARAS S. , HARADA C. , WEST C.  
and TYLER F. H.  
Effect of oestrogens on the metabolism of Metyrapone  
and release of ACTH.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1970, 30 , 259-263.
- 115 - MENINEE T. J. , LILLCRAP R. A. and RABINOWITZ O.  
Effect of arginine on serum level of human growth hormone.  
Lancet, 1965, 1 , 668-670.
- 116 - MINTZ D. H. , FINSTER S. L. and JOSIMOWISH J. B.  
Effect of oestrogen therapy on carbohydrate metabolism  
in acromegaly.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1967, 27 , 1321.
- 117 - MOLINATTI G. M.  
Radio immunoassay of human growth hormone.  
J. Nucl. Biol. Med. , 1969, 13 , 26.
- 118 - MORNEX R. , MALLEIN R. , BIZOLLON , Mme DURAND H. et FITOUSSI R.  
Effet de la lysine vasopressine sur les secrétions  
antéhypophysaires.  
Sem. Hop. Paris, 1972, 48 , 267-274.



- 119 - MORNEX R. , PEYRIN L. et GIBAUD A.

L'épreuve d'adrénalinurie provoquée dans les affections thyroïdiennes.

Rev. Franc. Endocr. Clin. , 1967, 8 , 113-122.

- 120 - MORNEX R. , PEYRIN L. et FITOUSSI R.

L'épreuve d'adrénalinurie provoquée. Résultats chez le sujet normal et en pathologie surrénalienne.

Rev. Lyon Med. , 1969, 18 , 526-534.

- 121 - MORRIS H. G. , JORGENSEN J. R. and JERKINS S. A.

Plasma growth hormone concentration in corticosteroid treated children.

J. Clin. Invest. , 1968, 47 , 427-435.

- 122 - MULLER E. E. , SEWARRO S. , ARIMURA A. and SCHALLY A.

Blockage of release of growth hormone by brain norepinephrine depletors.

Endocrinology, 1967, 80 , 471-476.

- 123 - MULLER E. E. , PELICE A. , FELICCI M. and COCCHI D.

Norepinephrine and dopamine injection into lateral brain ventricle of the rat and growth hormone release activity in the hypothalamic and the plasma.

Endocrinology, 1970, 86 , 1376-1382.

- 124 - MULLER E. E. , UDESCHINI G. , SECCHI C. , ZAMBOTTI F. , PANERAI A. E. and VICENTI C.

Inhibitory role of the serotonergic system in hypoglycemia induced growth hormone release in the dog.

Acta Endocr. , 1976, 82 , 71-91.

- 125 - MURPHY B. E. P.

Some studies of the protein binding of steroid and their application to the routine micro and ultramicro measurement of various steroids in body fluids by competitive protein binding radioassay

J. Clin. Endocr. Metab. , 1967, 27 , 973-990.



126 - NAKAGAWA K., HORINCHI Y. and MASHIMO K.

Response of plasma growth hormone and corticosteroids to insulin and arginine with or without prior administration of dexamethazone.

J. Clin. Endocr. Metab., 1969, 29, 35-40.

127 - NAKAGAWA K., HORINCHI Y. and MASHIMO K.

Further studies on the relation between growth hormone and corticotrophin secretions in insulin induced hypoglycemia.

J. Clin. Endocr. Metab., 1971, 32, 188-191.

128 - NAKAI Y., IMURA H., YOSHIMI T. and MATSUKURA S.

Adrenergic control mechanism for ACTH secretion in man.

Acta Endocr., 1973, 74, 263-270.

129 - NAUMENKO E. V.

Role of adrenergic and cholinergic structures in the control of pituitary adrenal system.

Endocrinology, 1967, 80, 69-76.

130 - NERI V.

Growth hormone response to hypoglycemia and arginine tests in hyperthyroid and hypothyroid patients.

Folia Endocrinol. (Roma), 1973, 26, 102-109.

131 - NEY R. L., ORTH D. N. and LIDDLE G. W.

Evaluation of pituitary adrenal function in man.

Mem. Soc. Endocr., 1968, 17, 285-300.

132 - NEWSOME H. H., CLEMENTS A. S. and BORUM E. H.

The simultaneous assays of cortisol corticosterone, 11 desoxycortisol and cortisone in human plasma.

J. Clin. Endocr. Metab., 1972, 34, 473-483.

133 - NOEL G. L., SUH H. K., STONE G. and FRANTZ A. G.

Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress.

J. Clin. Endocr. Metab., 1974, 38, 413-423.





134 - OLIVER

Dosage de l'ACTH plasmatique  
Thèse Marseille, 1971.

135 - PALLO D.

L'adénome à prolactine  
Thèse Grenoble, 1974.

136 - PARKER H. L. , MAMMOND James and DAUGHADAY W. H.

The arginine provocative test, an aid in the diagnosis  
of hyposomatotropism.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1967, 27 , 1129-1136.

137 - PARKS J. S. , AMRHEIM J. A. , VAIDYA V. , MOSHANG T. and  
BONGIOVANI A. M.

Growth hormone response to propranolol-glucagon stimulation.  
A comparison with other tests of growth hormone reserve.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1973, 37 , 85-92.

138 - PECILE A. and MULLER E.

Suppressive action of corticosteroids on the secretion of  
growth hormone.  
J. Endocrinol. , 1966, 36 , 401-408.

139 - PENNY R. , BLIZZARD R. M. and DAVID W. T.

Sequential arginine and insulin tolerance test in the same day.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1969, 29 , 1499-1501.

140 - PENNY R. , and BLIZZARD R. M.

The possible influence of puberty on release of GH hormone  
in three males with apparent isolated growth hormone  
deficiency.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1972, 34 , 82-84.

141 - PIOTTI L. E.

On the pituitary somatotropin function in the senile age.  
On the circadian rythm of plasmatic HGH, and its behavior  
in insulin hypoglycemia and the posterior pituitary extract  
test.  
Folia Endocrinol. (Roma), 1971, 24 , 324-330.



- 142 - PLONK J. W. , BIVENS C. H. and FELDMAN J. M.  
Inhibition of hypoglycemia induced cortisol secretion  
by serotonin antagonist : cyproheptadine.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1974, 38 , 836-840.
- 143 - RABKIN M. T. and FRANTZ A.  
Hypopituitarism. A study of growth hormone and other  
function.  
Ann. Int. Med. , 1966, 66 , 1197-1283.
- 144 - RAITI S. , DAWIS W. T. and BLIZZARD R. M.  
A comparison of the effects of insulin hypoglycaemia and  
arginine infusion on release of human growth hormone.  
Lancet, 1967, 4 , 1182-1183.
- 145 - READ G. H. and BRYAN G. T.  
Immunological assay of human growth hormone.  
Recent Progres Hormone Res. , 1960, 16 , 187-269.
- 146 - REIKO D. , HUOSHI D. , TAKASHI N. , HIDEYUKI B. and KIYOSHI M.  
Response of plasma ACTH, GH, LH and 11 hydroxy  
corticosteroids to various stimuli in patients with Cushing's  
syndrome.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1972, 34 , 852-859.
- 147 - ROCHICCIOLI P. , ENJAUME P. , DUTAN G. , RIBOT C. et AUGIER D.  
Etude comparative de 8 épreuves de stimulation de la sécrétion  
de GH. Résultats statistiques chez 215 enfants.  
Rev. Med. Toulouse, 1975, 11 , 179-189.
- 148 - ROCHICCIOLI P. , DUTAN G. et ENJAUME P.  
Stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance  
par l'épreuve glucagon-propranolol. Résultats et compa-  
raison avec le test insuline-arginine.  
Ann. Pediat. , 1975, 22 , 303-308.



- 149 - ROTH J. , GLICK S. M. , YALOW R. S. and BERSON S. A.

Hypoglycemia, a potent stimulus to secretion of growth hormone.

Science, 1963, 140 , 987-988.

- 150 - ROTH J. , GLICK S. M. , YALOW R. S. and BERSON S. A.

Secretion of human growth hormone. Physiologic and experimental modification.

Metabolism, 1963, 12 , 577-583.

- 151 - ROTH J. , GLICK S. M. , YALOW R. S. and BERSON S. A.

The influence of blood glucose on plasma concentration of growth hormone.

Diabetes, 1964, 13 , 355-361.

- 152 - ROOT A. W. , ROSENFELD R. L. , BONGIOVANNI A. M. and EBERLEIN W. R.

Plasma growth hormone in disturbance of growth.

J. Pediat. , 1966, 69 , 881-883.

- 153 - ROOT A. W. , SAEN G. , RODRIGUEZ C. , BONGIOVANNI A. M. and EBERLEIN W. R.

The effect of arginine infusion on plasma growth hormone, and insulin in children.

J. Pediat. , 1969, 74 , 187-197.

- 154 - SALISBURY MURPHY S. R. , DONALD A. and NEBARROJ D. W.

The half live of porcine corticotrophin in pigs.

Acta Endocr. , 1969, 61 , 525-532.

- 155 - SAYERS G. and SAYERS M. A.

Regulation of pituitary adrenocorticotrophic activity during response of rat to acute stress.

Endocrinology, 1947, 40 , 265-273.

- 156 - SCHEDEWIE H. , HAOUR F. et BERTRAND J.

Réponse de la STH immunoreactive chez l'enfant au cours de stimulations simultanées par arginine et insuline.

Ann. Endocr. (Paris), 1970, 31 , 144-152.





- 157 - SCHIMPF R. M. , DONNADIEU R. et COMBOURIEU M.

Dosage radioimmunologique de STH. Apport des épreuves de stimulation par arginine et insuline dans la délimitation du cadre d'une insuffisance hypophysaire.

Path. Biol. , 1970, 18 , 241-252.

- 158 - SHAH J. H. , MOHO G. S. , KEKREYA S. C. , HARGIS G. K. and WILLIAMS G. A.

Stimulation of the secretion of parathyroid hormone during hypoglycemia and stress.

J. Clin. Endocr. Metab. , 1975, 41 , 492-696.

- 159 - SHIMIZU M. , TAKAZAKURA E. , HAYAKAWA H. , KAWAI K. , MURAMOTO YOSHIDA K. et MORITA N.

La réaction de la thyrotropine à la thyrotropine releasing hormone chez les addisoniens.

Ann. Endocr. (Paris), 1975, 36 , 317-320.

- 160 - SIZONENKO P. C. et JOB J. C.

Epreuve de stimulation par l'arginine et par l'insuline de la fonction STH de l'enfant.

Ann. Endocr. (Paris), 1970, 31 , 92-99.

- 161 - SOCHAR E. J.

Growth hormone and prolactin in depressed patients. Response to hypoglycemia and LDopa.

Am. J. Psychiatry, 1973, 130 , 1362-1367.

- 162 - SPIRTOS P. N. , INGRAW W. R. , BOGDANOW E. M. and HALMI N. S.

Increased insulin sensitivity in rats with hypothalamic lesions, and its interpretation (abstract).

J. Clin. Endocr. , 1954, 14 , 790.

- 163 - STRAUCH G. , MODIGLIANI N. , LUTON J. P. and BRICAIRE H.

Partial somatotropin insufficiency in Cushing's syndrome.

Acta Endocr. , 1969, 60 , 121-129.



164 - SUZUKI Y.

HGH response to insulin induced hypoglycemia in healthy subjects and obesity.

Folia Endocrinol. Jap., 1972, 48 , 443-454.

165 - TAKEBE K., KUNITA H., SOWONA S., HARNISHI Y. and MASHIMO

Circadian rythms of plasma growth hormone and cortisol after insulin.

J. Clin. Endocr. Metab., 1969, 29 , 1630-1633.

166 - TENSHER A.

Evaluation of pituitary deficiency by hypoglycemia induced growth hormone secretion in hypophysectomized diabetics.

Schweiz. Med. Wochenschr., 1969, 99 , 1110-1114.

167 - TOPPEL M.

Variations in the plasma cortisol response to insulin hypoglycemia in children.

Acta Paediatr. Belg., 1972, 26 , 225-240.

168 - TRINDER P.

Determination of blood glucose using an oxydase-peroxydase system.

Ann. Clin. Bioch., 1969, 6 , 24.

169 - VAN LOON G. R., SCAPAGNINI V., MOBERG G. and GANON W. F.

Evidence for central adrenergic neural inhibition of ACTH secretion in the rat.

Endocrinology, 1971, 89 , 1464-1469.

170 - VAN WYK J. J. and GRUMBACH M. M.

Syndrome of precocious menstruation and galactorrhoea in juvenile hypothyroidism. Example of hormonal overlap in pituitary feedback.

J. Pediat., 1960, 57 , 416-435.



- 171 - WAH SUN TZE M. D. , HARVEY J. , GUYDO M. D. and HOY P.  
Provocative tests for growth hormone release.  
J. Pediat. , 1976, 88 , 565-568.
- 172 - WALL J. S. , STEET R. , De BODO R. C. and ALTZULER N.  
Effect of insulin on utilisation and production of circulating  
glucose.  
Amer. J. Physiol. , 1957, 189 , 43-49.
- 173 - WALLACE J. M. and HARLAN W. R.  
Significance of epinephrine in insulin hypoglycemia in man.  
Am. J. Med. , 1965, 38 , 531-539.
- 174 - WEGIENKO L. C. , GRASSO S. G. and FORSHAM P. H.  
Estimation of adreno medullary reserve by infusion of  
2 desoxy D glucose.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1966, 26 , 37-45.
- 175 - WEGIENKO L. C. , CJRODSKI G. M. , KARAM J. H. , GRASSO S. G.  
and FORSHAM Ph.  
Comparison of insulin and 2 desoxy D glucose induced  
glucopenia as stimulators of growth hormone secretion.  
Metabolism, 1967, 16 , 245-256.
- 176 - WENBACH J. M. , GALE C. C. , COODNER C. J. and CONWAY M. J.  
Effects of autonomic blocking agents on growth hormone  
insulin free fatty acids and glucose in baboons.  
Endocrinology, 1970, 86 , 77-82.
- 177 - WILLIAMS R.  
Text book of endocrinology, fifth edition, 1974, 632-637  
(W. B. Sanders Company)
- 178 - YALOW R. S. , GLICK S. M. , ROTH J. and BERSON S. A.  
Radio immunoassay of human plasma ACTH.  
J. Clin. Endocr. Metab. , 1964, 24 , 1219-1225.





179 - YOULTON R., KAPLAN S. and GRUMBACH M. M.

Growth and growth hormone. Limitation of the growth hormone response to insulin and arginine and of the immunoreaction insulin response to arginine in the assessment of growth hormone deficiency in children.

Pediatrics, 1969, 43 , 989-995.

180 - ZURKOSKI C. F.

Mecanism of action of insulin hypoglycemia on adreno cortical secretion.

Endocrinology, 1966, 78 , 1264-1267.



LISTE des ABREVIATIONS UTILISEES

|        |                                  |
|--------|----------------------------------|
| GH :   | Hormone de croissance            |
| ACTH : | Hormone corticotrope             |
| TSH :  | Hormone thyrcotrope              |
| RF :   | "Releasing factor"               |
| LPH :  | Hormone lactogénique placentaire |
| AG :   | Aménorrhées-galactorrhées        |
| LVP :  | Lysine vasopressine              |



# TABLE des MATIERES

|                                                                                           | <u>Page</u> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <u>Introduction</u>                                                                       | 2           |
| <u>Historique</u>                                                                         | 3           |
| <u>Le système hyperglycémiant</u>                                                         | 4           |
| I. Rappel physiologique                                                                   | 6           |
| II. Mode d'action diencephalique de l'hypoglycémie                                        | 14          |
| III. Localisation fonctionnelle des centres<br>diencephaliques sensibles à l'hypoglycémie | 18          |
| Conclusion                                                                                | 18          |
| <u>Méthodologie</u>                                                                       | 19          |
| I. Protocole du test à l'insuline                                                         | 21          |
| II. Les techniques de dosage                                                              | 22          |
| III. Les résultats chez les témoins                                                       | 23          |
| IV. Discussion des résultats                                                              | 34          |
| Conclusion                                                                                | 54          |
| <u>Le test à l'insuline en pathologie</u>                                                 | 55          |
| I. Les insuffisances antéhypophysaires                                                    | 57          |
| II. Les retards de croissance                                                             | 62          |
| III. Les tumeurs hypophysaires et diencephaliques                                         | 67          |
| IV. Les hypogonadismes                                                                    | 81          |
| V. Résultats de l'hypoglycémie provoquée en<br>pathologie extra-hypophysaire              | 85          |
| Graphiques récapitulatifs                                                                 | 91          |
| <u>Place du test à l'insuline dans l'exploration<br/>diencephalohypophysaire</u>          | 95          |
| A. Place de l'hypoglycémie dans l'exploration<br>de la fonction somatotrope               | 96          |
| B. Place de l'hypoglycémie dans l'exploration<br>de la fonction corticotrope              | 99          |
| C. Nos résultats :                                                                        |             |
| Les insuffisances antéhypophysaires                                                       | 101         |
| Retards de croissance                                                                     | 101         |





|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| Adénomes chromophobes         | 103 |
| Craniopharyngiomes            | 104 |
| Acromégalies                  | 105 |
| Syndromes A. G.               | 106 |
| Hypogonadismes                | 107 |
| D. Conclusion                 | 109 |
| Tableaux des résultats        | 110 |
| <u>Conclusions</u>            | 128 |
| <u>Bibliographie</u>          | 131 |
| <u>Abréviations utilisées</u> | 157 |









